



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 01  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

**Département : Biologie Animale**

**قسم : بيولوجيا الحيوان.**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : *Toxicologie***

Intitulé :

---

## Etude de l'effet anti inflammatoire d'*Olea* *Europaea*, l'olivier

---

**Présenté et soutenu par :**

- Hab el homs Ibtissem
- Bensdira Randa
- Souli Meriem

Le : 17/09/2020

**Jury d'évaluation :**

- **Président du jury :** Pr. AMEDDAH Souad (Professeur- UFM Constantine).
- **Rapporteur :** Dr. DEKDOUK Nadia (MCA-Univ Batna 2).
- **Examineur :** Dr. MOURI Fouzia (MCB- UFM Constantine).

**Année universitaire  
2019-2020**



## *Remerciement*

On remercie dieu de nous avoir donné foie et courage ainsi que beaucoup de patience pour accomplir ce travail afin d'honorer la fin de nos études.

Nous tenons à adresser nos chaleureux remerciements à notre encadreur

**Dr. DEKDOUK NADIA** (MCB-Univ Batna 2) qui nous a aidé à élaborer ce projet par son aide Et son soutien durant toute la période de notre projet.

Nous tenons aussi à remercier tous les membres du jury :

**Pr. AMEDDAH Souad** (Professeur- UFM Constantine)

**Dr. MOURI Fouzia** (MCB- UFM Constantine)

Leur rigueur scientifique, leur professionnalisme et le sérieux lors de l'évaluation de ce travail comme examinateurs.

Nos remerciements à nos enseignants qui ont contribué à notre formation ainsi que toutes les personnes que nous n'avons pas pu citer ici et qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à nos parents et tous les membres de nos familles de nous avoir soutenu et encouragé et supporté.



## DEDICACE



Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

A **mon grand père**, que Dieu ait pitié de lui.

A **mes chers parents** , qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études.

C'est un moments de plaisir de dédier :

A mon cher oncle : **Azzeddine et Imad.**

A mes très chères frères : **Mouad et Bilel.**

A mes très chères sœurs : **Wided , Rouqaia et Aya** qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A mon cousine : **Mayar et Imen.**

En finalement à mes amies : **Nadine, Rania, Rahil, Halima, Amel, Sara, Ferial, Fatima, Sihem , Amira, Hania, Hanane .**

## Ibtissem



## DEDICACE



A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire, Que ce Travail soit l'accomplissement de vos vœux tout allégués, et le fruit de votre soutien Infaillible, Merci d'être toujours là pour moi.

Je voudrais dédier cet humble travail à toute ma famille,  
À ma chère maman et mon cher père qui dieu les préserve une longue vie heureuse, Qui ont veillé à ce que je sois ce que je suis devenu maintenant.

A mes frères **Yacine, Amer, et Bilel.**

A mes sœurs **Leila, Feirouz, et Loubna.**

A mon marie **Chiheb.**

A mes tantes.

A ma chère voisine **Kelthoum.**

A ma chère amie et ma sœur **Randa.**

A ma chère cousines **Ikhlass.**

A moi **Meriem.**

A tous ceux que j'aime, et qui m'aiment.

**Meriem**



## DEDICACE



Je dédie ce modeste travail à mes chers parents pour leurs  
Soutiens moral et matériel tout au long de mes études, que Dieu  
Les protège et leur accorde une longue vie pleine de bonheur et de santé je vous aime tellement  
merci d'exister.

A mes sœurs **Chaima et Manel**, et mes frères **Amine et Seif**.

A mes tantes.

A mon mari **Mohamed**.

A mes amies.

A mon amie **Meriem**.

A mes cousines **Aicha, Soumia, Farah, et Hajela**.

A moi **Randa**.

A tous ceux qui m'aiment.

**Randa**



# Sommaire

**Dédicaces**

**Listes des abréviations**

**Listes des figures**

**Listes des tableaux**

**INTRODUCTION.....01**

## **CHAPITRE 1 : L'INFLAMMATION ET ANTI-INFLAMMATOIRES**

1.1. L'inflammation .....03

1.1.1. Définition de l'inflammation .....03

1.1.2. Les agents inflammatoire.....03

1.1.3. Types de l'inflammation.....04

1.1.3.1. L'inflammation aiguë.....04

1.1.3.1. L'inflammation chronique.....12

1.2. Les anti-inflammatoires.....13

1.2.1. Classification des anti-inflammatoires.....13

1.2.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....13

1.2.1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens.....15

1.3. Effets indésirables des anti-inflammatoires .....18

1.3.1. Formes de toxicité .....18

1.3.1.1. Toxicité digestive.....18

1.3.1.2. Toxicité rénale .....19

1.3.1.3. Réaction d'intolérance à l'aspirine.....19

1.4. Alternatives naturels aux anti-inflammatoires .....20

## **CHAPITRE2 : OLEA EUROPEA, ALTERNATIVE NATURELLE AUX ANTI-INFLAMMATOIRES**

2.1. Généralités sur Olea europaea.....21

2.1.1. Description botanique.....21

2.1.2. Répartition géographique..... 21

2.1.3. Classification botanique.....22

2.1.4. La production mondiale d'olive .....23

2.1.5. Utilités traditionnelles .....24

2.1.6. Composition phénolique .....	24
2.1.6.1. La biosynthèse de l'oleuropéine et quantification .....	27
2.1.6.2. La biosynthèse de l'hydroxytyrosol.....	27
2.1.6.3. L'oléocanthal.....	27
2.1.7. Pharmacologie d'Olea europaea .....	28
2.2. L'effet anti-inflammatoire d'Olea europaea .....	30
2.2.1. L'effet anti-inflammatoire des extraits .....	30
2.2.1.1. Extraits des feuilles d'olives.....	31
2.2.1.2. Extraits d'olive .....	31
2.2.1.3. Huile d'olive .....	31
2.2.2. Mécanismes d'action anti-inflammatoire des composés phénoliques .....	32
2.2.2.1. Mécanismes d'action anti-inflammatoire des flavonoïdes .....	32
2.2.2.2. Mécanismes d'action anti-inflammatoires de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol.....	33
2.2.2.3. Mécanismes d'action anti-inflammatoire de l'oléocanthal.....	34

## **Conclusion**

## **Références bibliographiques**

## Liste des abréviations

**%** : Pourcentage.

**AA** : Acide amine.

**AI** : anti-inflammatoire

**AIS** : anti-inflammatoire stéroïdiens

**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdiens

**AP-1** : Activation protein-1.

**BHT** : Hydroxy toluène butylé

**CRP** : C réactive protéine.

**CCL4** : Tétrachlorure de carbone.

**C3a** : Complément C3a.

**C5a** : Complément C5a.

**C3** : Complément C3.

**C3b** : Complément C3b.

**COX1** : Cyclo-oxygénase type 1

**COX2** : Cyclo-oxygénase type 2

**Cp** : composés phénoliques

**DCI**: Denomination commune international

**EGF**: Fibroblast growth factor

**ERK1/2**: Extracellular signal-regulated kinas

**EVOO**: Extra virgin olive oil

**GC**: Glucocorticoids

**GFAP**: glial fibrillary acidic protein

**GM-CSF**: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

**HT**: Hydroxytyrosol

**IKB**: Inhibitor I Kappa B.

**IL-8**: Interleukin 8.

**Kg**: Kilo gramme.

**LDL**: low density Lipoprotein.

**LPS** : Lipopolysaccharides.

**LTC4** : Leucotriènes C4.

**LTD4** : Leucotriènes D4.



**LTE4** : Leucotriènes E4.

**LTB4** : Leucotriènes B4.

**5-LOX** : 5-lipoxygénase

**LPS** : lipopolysaccharide

**MIP-1 $\alpha$** : macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$

**NF- $\kappa$ B**: Nuclear factor-kappaB.

**NGF**: New growth factor.

**NOS**: oxide Nitrique Synthase.

**OH**: Anion hydroxyl

**OLE** : oleuropéine.

**PAF** : Facteur activateur des plaquettes.

**PGE2** : Prostaglandine E2.

**PGT2** : Prostaglandine F2 alpha

**PNN**: Polynucléaires neutrophil.

**Rep H2**: Recepteur de histamine.

**ROS**: Reactive oxygen species.

**TNF- $\alpha$** : Tumor necrosis factor alpha.

**TGF**: Transforming growth factor.

**Tax2**: Thromboxane A2.

**TBI** : traumatic brain injury

**T** : Tonne.

## Liste des figures

Figure 01 : Schéma présente la réaction inflammatoire .....	03
Figure 02 : Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë .....	04
Figure 03 : Formation du transsudat et d'exudat.....	07
Figure 04 : Recrutement de leucocytes aux sites d'infection.....	08
Figure 05 : Rôle des anaphylatoxines C3a et C5 au cours de la réponse inflammatoire .....	08
Figure 06 : Activateur de la voie des kinines .....	10
Figure 07 : Médiateurs néoformés à partir des phospholipides membranaires .....	10
Figure 08 : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguins. ....	11
Figure 09 : La résolution naturelle de l'inflammation .....	12
Figure 10 : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	14
Figure 11 : L'origine du cortisol.....	15
Figure 12 : Mécanisme d'action inhibitrice des corticostéroïdes sur la phospholipase A2.....	17
Figure 13 : Effets indésirables des AINS .....	18
Figure 14 : Toxicité digestive des AINS.....	19
Figure 15 : Physiopathologie de l'asthme avec intolérance à l'aspirine.....	20
Figure 16 : L'arbre d'olivier (image d'origine).....	21
Figure 17 : Zones de répartition géographique de la culture de l'olivier dans le bassin méditerranéen.....	22
Figure 18 : Composition phénolique dans les parties d'Olea europaea.....	25
Figure 19 : Labiosynthèse de l'oleuropéine chez les oléacées .....	26
Figure 20 : La conversion enzymatique de l'oleuropéine en hydroxytyrosol.....	27
Figure 21 : Oléocanthal et sécoiridoïdes d'huile d'olive apparentés .....	28
Figure 22 : Les propriétés anti-inflammatoires des polyphénols de feuilles d'Olivier.....	32
Figure 23 : Effet de l'oleuropéine sur la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages.....	33

**Figure24 :Leffet inhibiteur de l'oleuropéine et l'hydroxytyrosol sur l'expression d'CAM-1 dans les cellules endothéliales .....34**

**Figure25 :Leffet inhibiteur de l'oléocanthal et de l'ibuprofène sur l'activité de la cyclooxygénase (COX).....35**

**Figure26 : Activités anti-inflammatoires ; antioxydantes et antimicrobiennes d'oléocanthal.....35**

## Liste des tableaux

Tableau 01 : Origine cellulaire et effets des principaux médiateurs inflammatoire.....	5
Tableau02 : les molécules de phase aigüe de l'inflammation.....	9
Tableau 03: classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	13
Tableau 04 : classification des corticoïdes .....	16
Tableau 05 : La production mondial de l'huile d'olive selon la commission européenne .....	23
Tableau 06 : Quantification de l'oleuropéine.....	26
Tableau 07 : Les effets pharmacologiques d'Olea europaea.....	28

# **Introduction**

### Introduction

Les plantes médicinales renferment un ou plusieurs principes actifs qui sont capables d'agir de façon préventive ou curative sur l'organisme, car elles ont la capacité de modifier le métabolisme. Cette diversité de composés chimiques pourrait justifier leurs utilisations traditionnelles. En Algérie, les plantes ont une importance dans la médecine traditionnelle. Les remèdes utilisant les plantes, sont moins chères et sans effet indésirables. Parmi ces plantes, nous retrouvons l'olivier, *Olea europaea*. L'olivier (*Olea europaea* L.) est une espèce largement cultivée dans le bassin méditerranéen depuis la plus haute antiquité. L'utilisation la plus connue de l'olivier est sans nul doute la production de l'huile d'olive utilisée à des fins alimentaires, cosmétiques et thérapeutiques.

Les utilités thérapeutiques d'*Olea. Europaea* ont été indiquées en médecine traditionnelle . Il a également été utilisé pour traiter le diabète (**Candar et al .,2018**), l'hypertension (**Fki et al .,2005**), l'inflammation, la diarrhée, les infections des voies respiratoires, les maladies de gastrointestinales, (**Bisignano et al .,1999**). Ces effets pharmacologiques ont été attribués principalement à la présence dans l'*Olea europaea* de différents composés phénoliques , l'oleuropéin l'hydroxytyrosol et les flavonoïdes (**Benavente Garcia et al .,2000**) .

Les principales classes de phénols dans l'olive sont des acides phénoliques, des alcool phénoliques, des flavonoïdes et des secoiridoïdes (**Rios et al .,2005**) . Acides phénoliques, alcools phénoliques et flavonoïdes se produisent dans de nombreux fruits et légumes appartenant à diverses familles botaniques, alors que secoiridoïdes sont exclusivement présent dans la famille Oleaceae. Acides phénoliques dans les olives comprennent gallique, p-hydroxy benzoïque, protocatéchique, vanillique, les acides syringique, caféique, férulique, p-coumarique et sinapique .Tyrosol [(p-hydroxyphényl) éthanol] et hydroxytyrosol (3,4-dihydroxyphényl) éthanol) sont les phénoliques les plus abondants alcools dans les fruits des olives (**Rios et al .,2005**) . Les flavonoïdes comprennent le flavonol glycosides tels que la lutéoléine-7-glucoside et la rutine ainsi queles anthocyanines, la cyanidine 3-O-glucoside et la cyanidine 3-orutinoside (**Bouaziz et Sayadi ,2005**).

L'oleuropéine et le verbascoside sont les principaux secoiridoïdes présents dans les olives (**Fki et al .,2005**). L'intérêt croissant dans les polyphénols d'olive est due au fait qu'ils peuvent jouer un rôle important dans la santé humaine.

La matière première végétale utilisée dans la médecine traditionnelle peut être une source importante pour la recherche de **produits naturels ou de molécules actives alternatives** possédant

## Introduction

---

des propriétés anti-inflammatoires et qui peuvent remplacer certains composés anti-inflammatoires toxiques ou intolérants au cas d'une gastrite .

Nous pouvons citer l'*Olea europaea* qui fait l'objet de multiples usages et dont l'activité anti-inflammatoire d'extraits de diverses parties a été démontrée.

L'objectif de notre étude consiste à étudier l'activité anti-inflammatoire d'*Olea europaea*

# Chapitre 1



## 1. Inflammation et anti inflammatoires

### 1.1. L'inflammation

#### 1.1.1. Définition de l'inflammation:

L'inflammation est un processus générale de défense et d'adaptation de l'organisme à toute agression tissulaire (Lechat *et al.*, 1990). Le but est de neutraliser, de combattre ou d'éliminer l'agent pathogène (endogène ou exogène) et de préparer la réparation des tissus (Majno, 2004).

L'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation par anomalie de régulation du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenantes dans l'inflammation (Ruslan, 2008).

#### 1.1.2. Les agents inflammatoires

la réaction inflammatoire est provoquée par des agents endogènes ou des agents d'origine exogènes comme la chaleur, le froid, les radiations, les toxines (Booting et Booting, 2000) (Figure1) (Prin *et al.*, 2009).

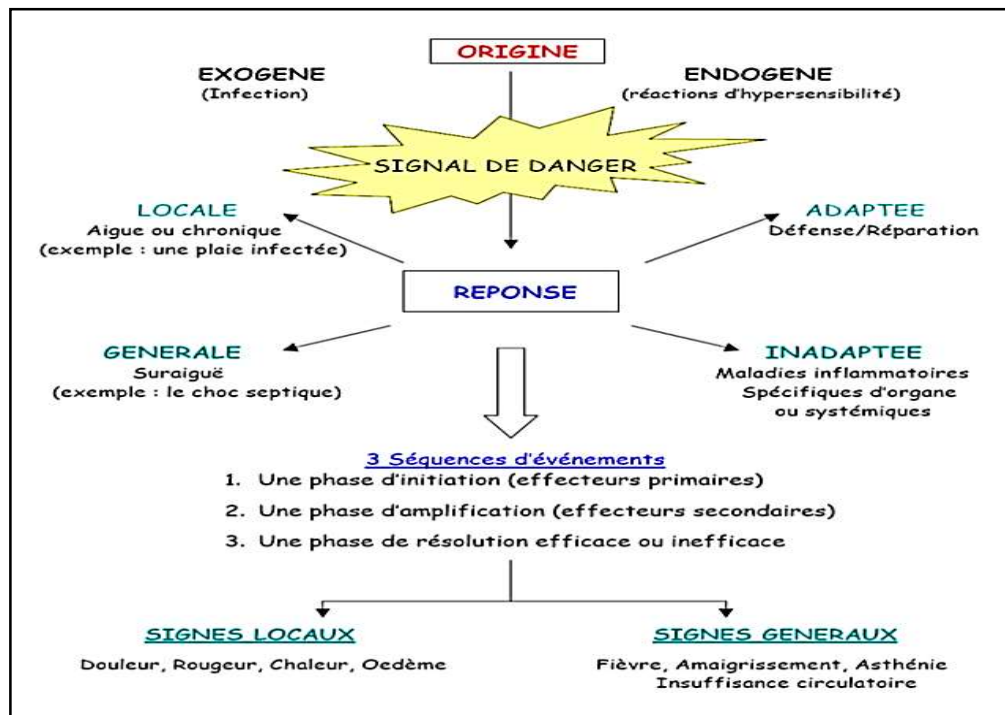


Figure 01 : La réaction inflammatoire (Prin *et al.*, 2009).

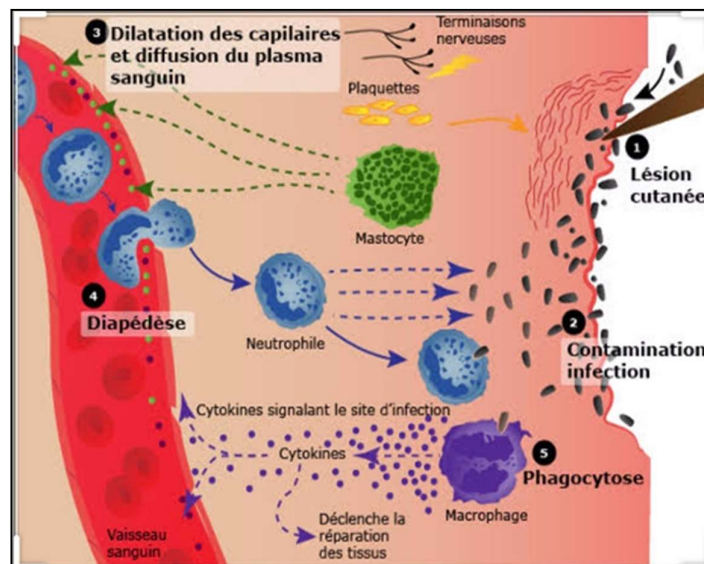
### 1.1.3. Types de l'inflammation

On distingue deux types : L'inflammation chronique et aigue.

#### 1.1.3.1. L'inflammation aigue

L'inflammation aigue est caractérisée par quatre phénomènes typiques qui sont l'oedème la douleur, la chaleur et la rougeur. Elle peut également s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression (**Booting et Booting ,2000**) (**Figure 2**)(**Patrice ,2014**).

Elle dure de quelques jours à quelques semaines.



**Figure 02** :Les grandes étapes de la réaction inflammatoire aiguë (**Patrice ,2014**)

#### A. Les phases de l'inflammation aigue

L'inflammation aigue peut être divisée en trois grandes phases :

- La phase vasculaire
- La phase cellulaire
- La phase de résolution

##### A.1. La phase vasculaire

Ce processus se caractérise par une dilatation vasculaire, une perméabilité accrue des capillaires, une augmentation du flux sanguin et un recrutement de leucocytes (**Saville et al .,2002**) .

Face à l'agression, les cellules sanguines circulantes (mastocytes, basophiles, polynucléaires) libèrent les amines vaso-actives : histamine, bradykinine, sérotonine et cytokines. Les réactions mises en jeu qui s'en suivent sont une vasodilatation locale avec une augmentation du flux sanguin et une augmentation de la perméabilité vasculaire (œdème) (Gazengel et Orecchioni ,1999) (Tableau 01) (Rankine, 2004 ; Male *et al* ,2007).

**Tableau 01 :**

Origine cellulaire et effets des principaux médiateurs inflammatoires (Rankine, 2004 ; Male *et al* , 2007)

Médiateur	Origine cellulaire	Action
<b>Histamine</b>	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes	-Augmente la perméabilité vasculaire -Assure la vasodilatation
<b>Sérotonine</b>	Mastocytes et plaquettes	-Augmente la perméabilité - Stimule la contraction des muscles lisses
<b>Facteur activateur des plaquettes(PAF)</b>	Neutrophiles, Monocytes, plaquette et cellules endothéliales.	-Augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire -Stimule la broncho contraction -Assure la vasodilatation
<b>Kalicroïne</b>	Présente dans le plasma	-Transforme le système de kinines
<b>Plasmine</b>	Présent dans le plasma	-Clive le composant du complément C3 pour générer le C3a et le C3b
<b>Leucotriènes</b> <b>LTC4, LTD4, LTE4</b>  <b>LTB4</b>	Essentiellement par les leucocytes	-Augmente la perméabilité des micro-vaisseaux et la perméabilité vasculaire -Produit des EOR et active les cellules inflammatoire
<b>Prostaglandine E2</b>	Essentiellement par les leucocytes	-Augmente la sensibilité des neurones -Provoque la vasodilatation -Responsable de la douleur
<b>Bradykinine</b>	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes	-Accroît la perméabilité vasculaire -Stimule la contraction des muscles lisses

		-Accroît la vasodilatation
<b>Facteur de Hageman (XII)</b>	Présente dans le plasma	Implique dans la cascade de coagulation
<b>Fibrine</b>	Présente dans le plasma, formé à partir du fibrinogène	-Intervient dans la formation du caillot sanguin
<b>Thrombine</b>	Présente dans le plasma	-La transformation du fibrinogène en fibrine -Libération de la sérotonine des plaquettes
<b>IL-8</b>	Monocytes, Macrophages, plaquettes et lymphocytes	-Active le chimiotactisme des neutrophiles, des macrophages, et des mastocytes -Production d'EOR -La réparation tissulaire
<b>C3a</b>	Fraction C3 du complément	-Provoque la dégranulation des mastocytes
<b>C5a</b>	Fraction C5 du complément	-Stimule la contraction du muscle lisse

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire (**Rousselet et al., 2005**).

#### **-Congestion active**

Il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent (**Rousselet et al., 2005**).

#### **-L'œdème inflammatoire**

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine (**Rousselet et al., 2005**)(Figure3)(**Kumar et al., 2007**).

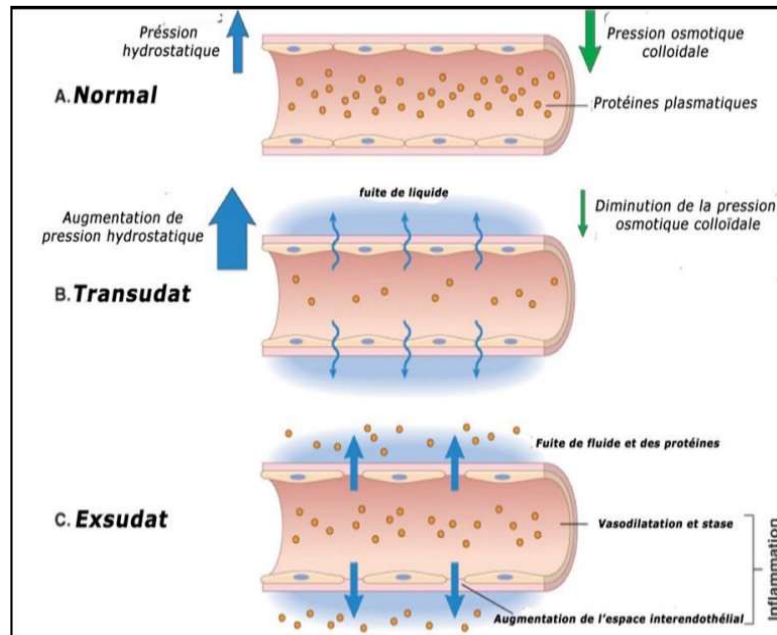


Figure 03 : Formation du transsudat et d'exsudat (Kumar *et al.*, 2007)

### -Diapédèse leucocytaire

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel (Rousselet *et al.*, 2005). Elle fait intervenir des molécules d'adhésion présentes sur les cellules endothéliales et en surface des leucocytes. Les leucocytes transitent à travers la paroi vasculaire pour atteindre le lieu de l'inflammation (Nadji et wabont, 2019).

Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes : La margination, adhérence des leucocytes et le passage trans-endothélial des leucocytes (Roussellet *et al.*, 2005) (Figure4)(Franco *et al.*, 2009).

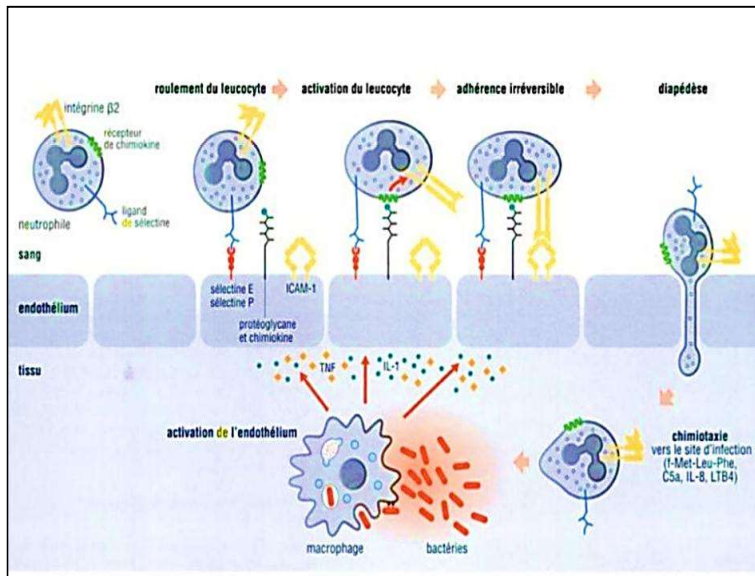


Figure 04 : Recrutement de leucocytes aux sites d'infection (Franco *et al.* , 2009).

Les protéines du complément jouent un rôle majeur. L'activation de ce système par la voie classique (complexe antigène-anticorps) ou par la voie alterne (endotoxines bactériennes) favorise la vasodilatation de la perméabilité vasculaire sous l'action des anaphylatoxines C3a et C5a (Figure5) (Weill *et al.* , 2003).

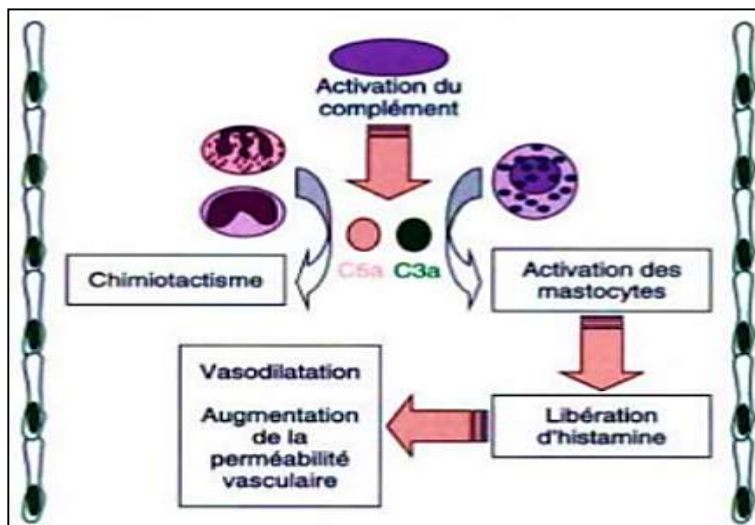


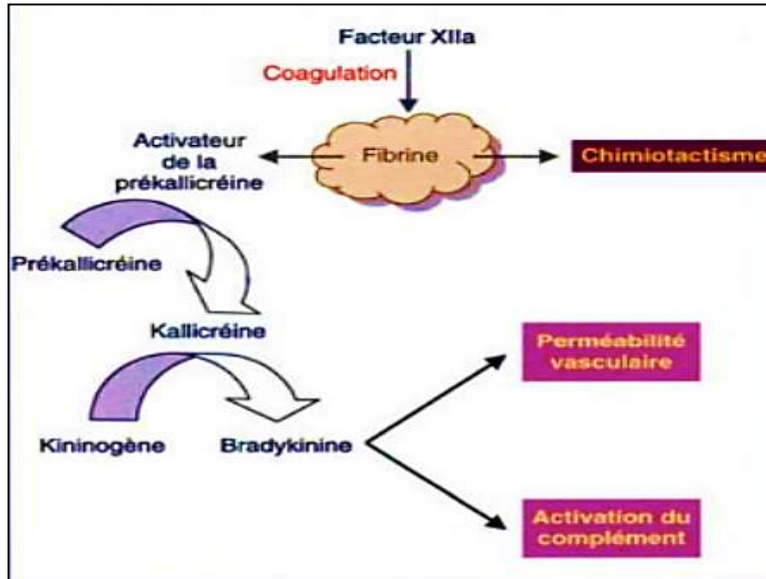
Figure 05 : Rôle des anaphylatoxines C3a et C5a au cours de la réponse inflammatoire (Weill *et al.* , 2003)

La synthèse hépatique des protéines de la phase aigüe de l'inflammation est augmentée par l'IL-1, le TNF-α et l'IL-6 (Arnulf *et al.* , 2018) (Tableau 02) (Nadji et wabont ,2019).

**Tableau 02** : Les molécules de phase aigüe de l'inflammation (**Nadji et wabont ,2019**)

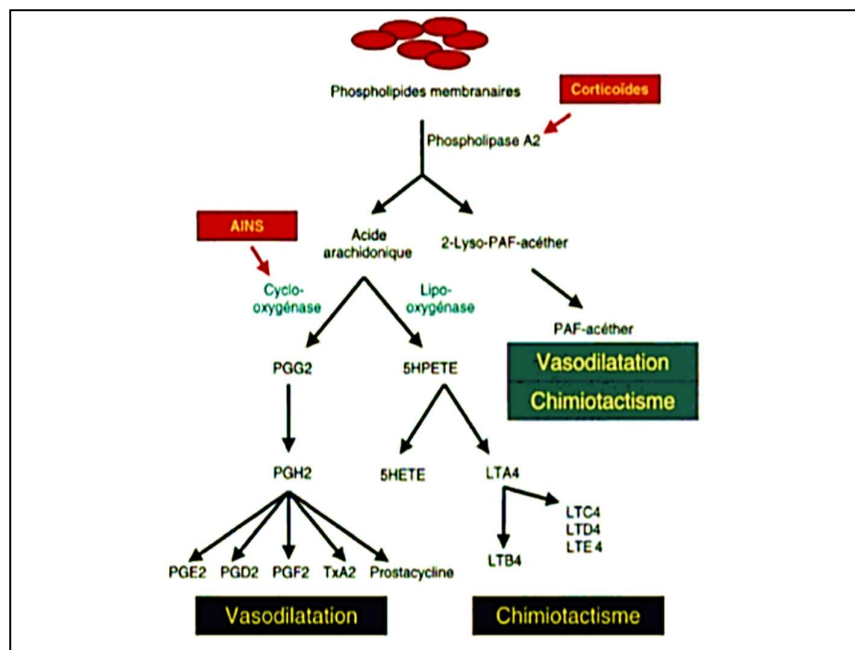
<b>Molécule</b>	<b>Rôle</b>
<b>CRP</b>	- $\beta$ –globuline qui se lie au polysaccharide de la paroi bactérienne, elle active la voie classique du complément(C1q) et initie l'opsonisation. Elle induit également la synthèse d'interleukine.
<b>PCT</b>	-Précurseur de la calcitonine, elle est synthétisée par de nombreux organes sous l'action d'endotoxine bactérienne. son rôle est d'induire la synthèse de cytokines pro-inflammatoires c'est un marqueur précoce d'une infection bactérienne.
<b>Haptoglobine</b>	- $\alpha$ 2-globuline qui a pour rôle l'épuration de l'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse.son taux augmente tardivement dans la réaction inflammatoire
<b>Orosomucoïde</b>	- $\alpha$ 1-globuline, qui se lie aux substances lipophile, elle a un rôle immunomodulateur en limitant l'agrégation plaquettaire et en activant la synthèse de cytokines pro et anti-inflammatoire. -Elle augmente tardivement lors de la réaction inflammatoire
<b><math>\alpha</math>1-antitrypsine</b>	-Anti-protéase, son rôle est de neutraliser les enzymes produits (principalement l'élastase) lors de la réaction inflammatoire
<b>Céruleoplasmine</b>	- $\alpha$ 2-globuline qui a pour rôle de transporter le cuivre et est également impliqué dans le métabolisme du fer. Elle neutralise lésions superoxydes produits lors de la réaction inflammatoire. Son taux augmente tardivement dans l'inflammation
<b>Fibrinogène</b>	-Son rôle est la formation du caillot fibrine. Elle augmente lors de la réaction de inflammatoire.
<b><math>\beta</math>2-microglobuline</b>	-Elle participe à l'activation des lymphocytes T dans la réponse immunitaire. Sa synthèse est augmentée lors d'infection virale
<b>Fraction C3 du complément</b>	-Il a pour rôle d'opsoniser la phagocytose. Son taux augmente lors de la réaction inflammatoire

Autre facteurs comme la kinine qui est la plus active agit sur l'endothélium en causant une vasodilatation et sur les terminaisons nerveuses en favorisant la douleur (**Delves ,2008**), et elle agit avec la plasmine en activant la voie alterne du complément, ce qui amplifie les réaction inflammatoires (**Figure06**) ( **Weill et al .,2003**) .



**Figure 06 :** Activateur de la voie des kinines (Weill *et al.* , 2003)

De plus, l'acide arachidonique est rapidement converti en divers médiateurs lipidiques puissants d'une manière spécifique aux cellules par les cyclooxygénases, les lipoxygénases ou les époxygénases pour produire des prostaglandines comme (PGE2, PGF2 $\alpha$  , PGD2, PG12 et TxA2) qui sont des agents vasodilatateurs (Weill *et al.* ,2003) (Figure 7) (Weill *et al.* ,2003).



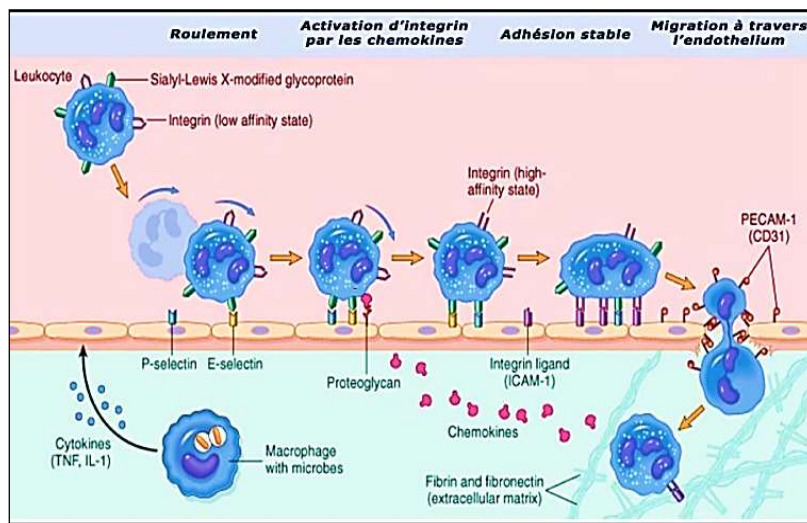
**Figure07 :** Médiateurs néoformés à partir des phospholipides membranaires (Weill *et al.* ,2003)



## A.2. La phase cellulaire

La phase cellulaire, qui fait suite à la phase vasculaire, consécutive à la mobilisation de nombreuses cellules. Cette mobilisation cellulaires va permettre l'élimination des microorganisme pathogènes et des tissus lésés (Weill *et al.*, 2003).

L'étape initiale de la phase cellulaire consiste en une margination des cellules de la circulation sanguine vers le site de l'agression dans les 30 à 60 minutes qui suivent cette agression (Weill *et al.*, 2003). Les cellules immobilisées peuvent ensuite traverser la paroi vasculaire vers le foyer inflammatoire (diapédèse). Cette diapédèse est active et fait intervenir en particulier la contraction réversible des cellules endothéliales et un grand nombre de molécules d'adhérence (Carcelain *et al.*, 2018) (Figure 08) (Kummar *et al.*, 2007).

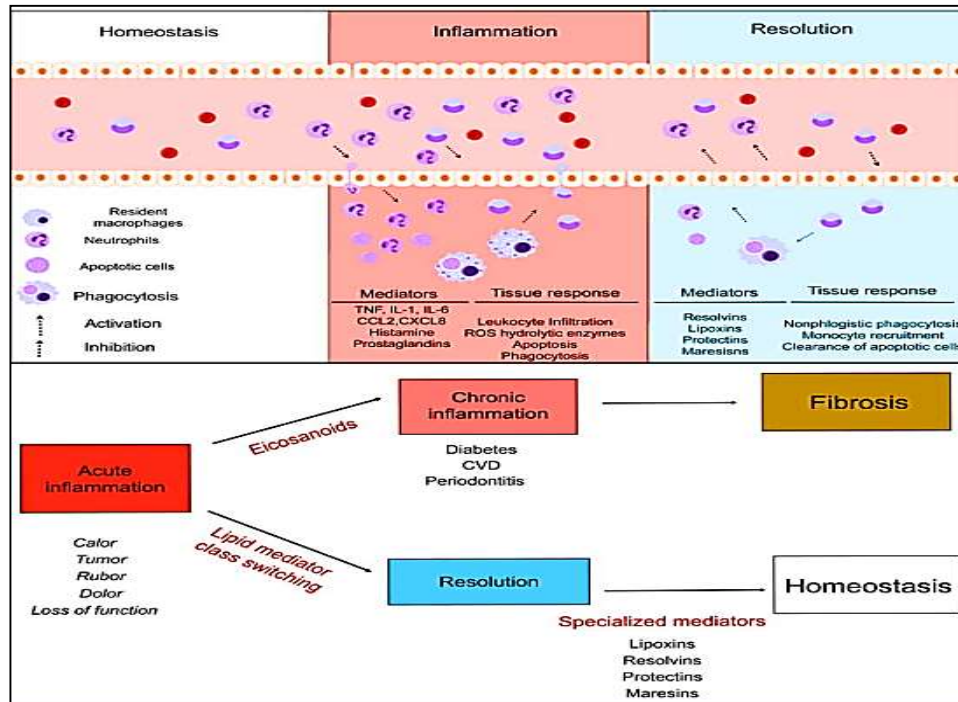


**Figure 08** : Processus de migration des neutrophiles à travers les vaisseaux sanguin (Kumar *et al.*, 2007)

## A.3. La phase de résolution

Après élimination de l'agent pathogène, la réponse inflammatoire s'autolimité afin de réduire les dommages tissulaires. Ceci implique la suppression des gradients de molécules chimiottractantes et la production de médiateurs anti-inflammatoires afin d'arrêter l'accumulation des cellules dans le site inflammatoire et de diminuer leur activation (Carcelain *et al.*, 2018).

Les médiateurs lipidiques endogènes, y compris les résolvines, les protectines, les lipoxines et les marésines, sont biosynthétisés pendant la phase de résolution de l'inflammation aiguë (**Bannenberg et Serhan, 2010**), ils stimulent et accélèrent la résolution via des mécanismes multifactoriels au niveau tissulaires (**Figure 09**)(**Freire et Van Dyke, 2013**).



**Figure 09** : La résolution naturelle de l'inflammation (**Freire et Van Dyke, 2013**)

### 1.1.3.2. L'inflammation chronique

La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation (**Blake et al., 2000**).

L'inflammation chronique se produit lorsque les mécanismes inflammatoires aigus ne parviennent pas à éliminer les lésions tissulaires (**Lintermans et al., 2014**).

Elle est caractérisée par une durée étalée sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu (**Fauve et Hevin, 1998**).

À la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de l'inflammation (**Guedj et al., 2018**).

On Distingue deux types d'inflammation chronique :

- **Inflammation chronique non spécifique**

Son évolution est sous la dépendance de facteurs locaux et systémique (**Guedj et al ., 2018**).

- **Inflammation chronique spécifique**

Elle peut être de morphologie granulomateuse ou non granulomateuse. Elle repose en partie sur l'activation des macrophages (**Guedj et al ., 2018**).

## 1.2 .Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. Ils sont utilisés quand les processus de la réaction inflammatoire sont exagérés par rapport à la cause initiale (**Cohen et Jaquot, 2008**).

### 1.2.1. Classification des anti-inflammatoires

On distingue deux classes :

#### 1.2.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments symptomatiques s'opposant au processus inflammatoires qu'elle qu'en soit la cause (**Gervais et Willoquet ,2017**).

Les AINS sont nombreux et leur classification dépend de leur structure chimique (**Russo-Marie et al ., 1998**) (**Tableau03**) (**Souaga et al .,1988**) .

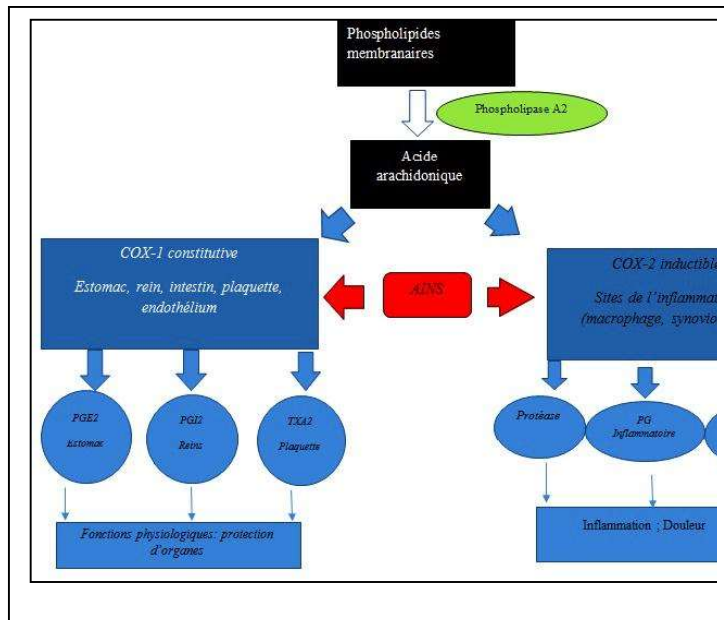
**Tableau03:** Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Souaga et al ,1988**)

Classe structurale	Dénomination commune internationale
Salicylés et dérivés	Acétylsalicylate de lysine
	Acétylsalicylate de sodium
	Acide acétylsalicylique
Propioniques	Ibuprofène
	Kétoprofénique
	Acide tiaprofénique
	Naproxène

FenamatesouAnthraliniques	Acide niflumique
	Acidéméfénamique
	Diclofénac
Oxicam	Piroxicam
	Ténoxiam

Le mécanisme d'action principal des anti-inflammatoires non stéroïdiens est une inhibition de la synthèse des prostaglandines (**Lziltner et al ., 2010**) qui joue un rôle important dans la régulation de l'hémodynamique rénale et de l'excrétion sodée (**Chiolero et al .,2000**).

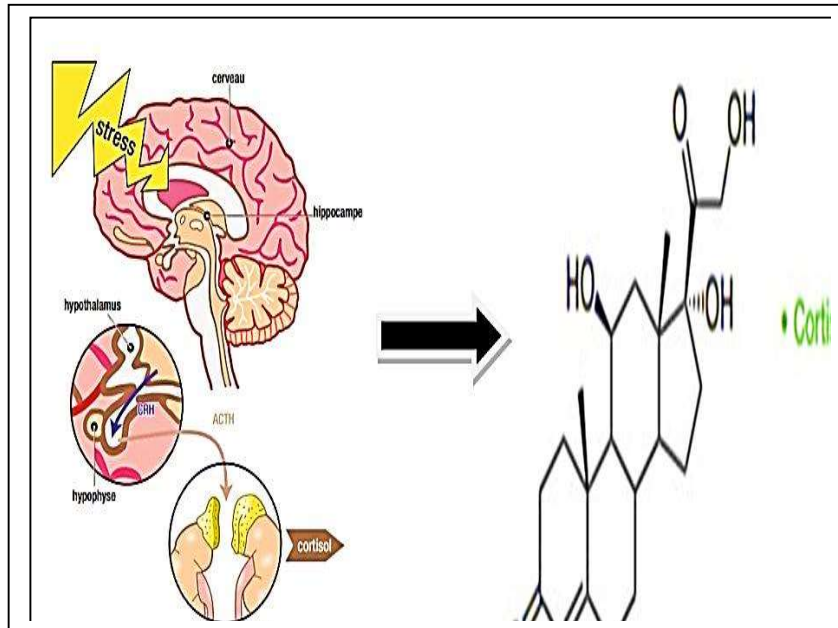
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens bloquent l'accès de l'acide Arachidonique (**Blain et al ., 2000**) au site actif des cyclo oxygénases (COX 1 et COX 2) qui sont considérés des enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane (TXA2) (**Bachi et al ., 2012**) (**Figure 10**) (**Hilda et al ,2010**) .



**Figure 10 :** Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Hilda et al ., 2010**) .

### 1.2.1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes)

Le terme « corticoïdes » ou les glucocorticoïdes correspondent aux hormones naturelles : cortisone et l'hydrocortisone ou cortisol sécrétées par les glandes surrénales (**Claire Le Jeune, 2012**) (**Figure11**) (**Hilda et al ., 2010**).



**Figure 11 : L'origine du cortisol (Sébastien, 2009)**

Les glucocorticoïdes sont largement utilisés pour la suppression de l'inflammation dans les maladies inflammatoires chroniques telles qu'Asthme ; la polyarthrite rhumatoïde ; la maladie inflammatoire de l'intestin et les maladies auto immunes ; qui sont toutes associées à une expression accrue des gènes inflammatoires (**Péter et Barnes ,1998**).

En **1989**, **Coopman et al** ont proposé de classer les corticostéroïdes en quatre familles : A, B, C et D (Classification ABCD). En **2000**, **Matura et Goossens** ont confirmé cette classification ABCD.

**Tableau 04** : Classification des corticoïdes (Coopman *et al.*, 1989 ; Matura et Goossens ,2000)

Groupe	Caractéristique	Forme pharmaceutique
<b>A</b>	-Pas de substitution sur le cycle D à l'exception d'une courte chaîne ester ou thioester en C21	-Cloprednol -Cortisone acétate -Dichlorisone acétate -Fludrocortisone acétate -Fluprednisolone acétate -Hydrocortisone acétate -Hydrocortisone hémisuccinate -Prednisolonesuccinate
<b>B</b>	-Structure cis kétal ou diol en C16, C17 -Chaîne latérale en C21 possible	-Amcinonide -Budésonide -Désonide -Fluchloronide -Flunisolide -Halcimonide -Triamcinolone -Triamcinolone acétonide -Triamcinolone bénétonide
<b>C</b>	-Substitution méthyle en C16 sur le cycle D -Substitution halogénée -Pas de chaîne latérale en C17 -Chaîne latérale en C21 possible	-Bétaméthasone -Desoxyméthasone -Dexaméthason acétate -Diflurcortolonevalérate -Fluméthasonepivalate -Fluocortinbutyl -Fluocortolone -Fluocortolonepivalate -Halométhasone -Méprednisone -Fluprednidéne acetate

<b>D1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Substitution méthyle en C16</li> <li>-Substitution halogénée</li> <li>-Chaîne latérale ester en C17</li> <li>-Chaîne latérale en C21 possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Alclométhasonedipropionate</li> <li>-Beclométhasonedipropionate</li> <li>-Bétaméthasonedipropionate</li> <li>-Bétaméthasone 17-valérate</li> <li>-Clobétasol propionate</li> <li>-Clobétasone butyrate</li> <li>-Diflorasonediacetate</li> <li>-Fluticasone propionate</li> <li>-Mométasonefuroate</li> </ul>
<b>D2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pas de substitution méthyle en C16</li> <li>-Substitution halogénée</li> <li>-Chaîne latérale ester en C17</li> <li>-Chaîne latérale en C21 possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Difluprednate</li> <li>-Hydrocortisone acéponate</li> <li>-Hydrocortisone 17-butyrate</li> <li>-Méthylprednisoloneacéponate</li> <li>-Prednicarbate</li> </ul>

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les glucocorticoïdes comme le Prednisone, et le Dexaméthasone inhibent l'activité de la phospholipase A2 et ainsi la libération de l'acide arachidonique et par conséquent la biosynthèse des prostaglandines et des leucotriènes (Vane et Betting, 1987 ; Marie *et al.*, 1998) (Figure12) (Lechat *et al.*, 1990).

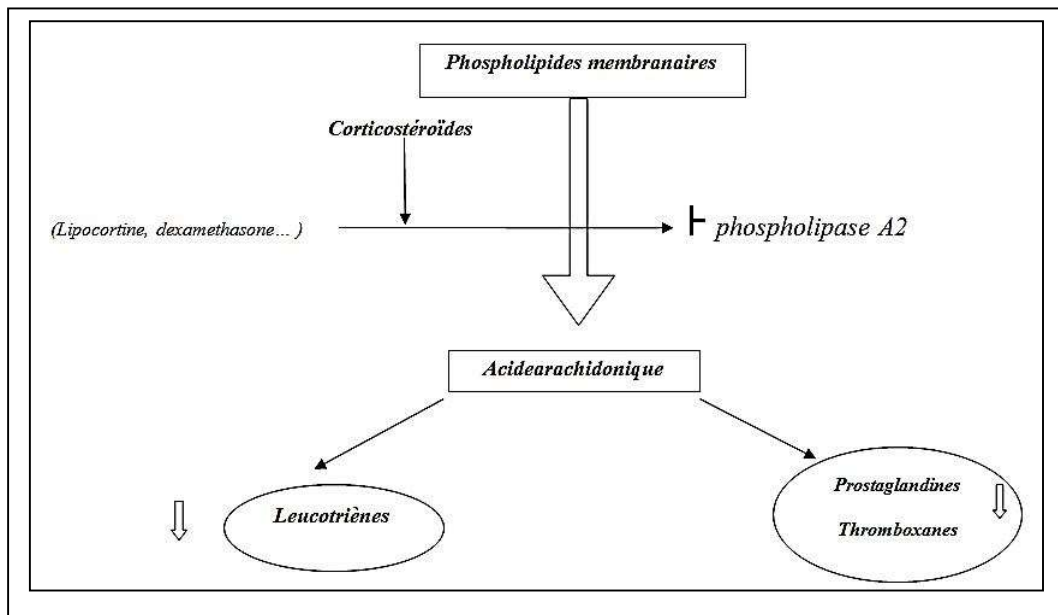


Figure12 : Mécanisme d'action inhibitrice des corticostéroïdes sur la phospholipase A2 (Lechat *et al.*, 1990)

### 1.3. Effets indésirables des anti-inflammatoires

L'utilisation des anti-inflammatoires (AINS et AIS) n'est pas sans inconvénients pour l'organisme (Ng ,1992 ; Miner *et al.*, 2007). Ainsi, l'usage prolongé des AINS peut entraîner des troubles au niveau du tractus gastro-intestinal, des toxicités au niveau du rein et de la peau (Ng ,1992) (Figure 13) (Heinz et Klaus ,1999).

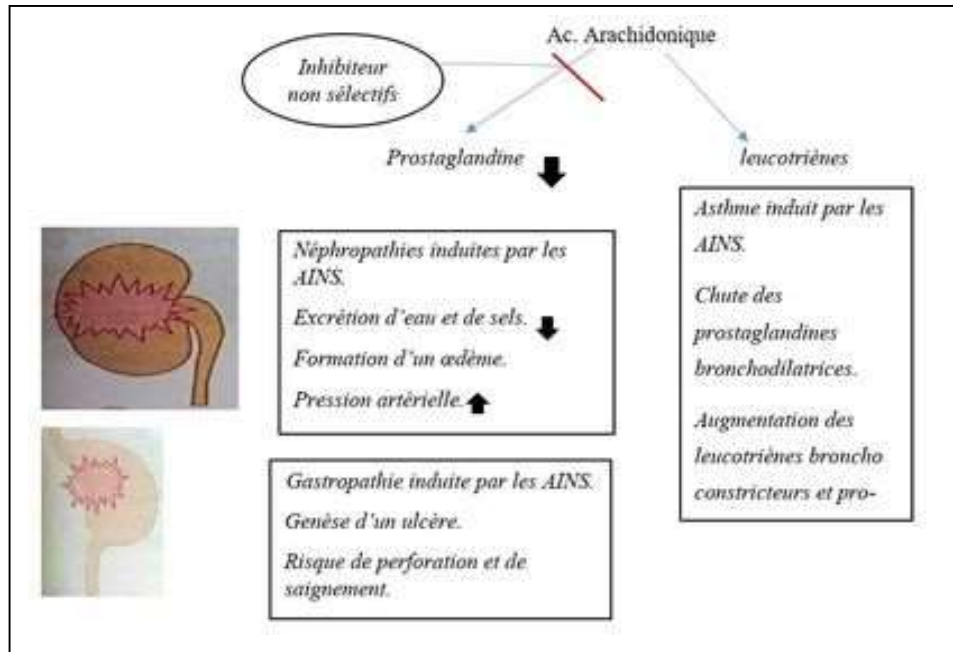


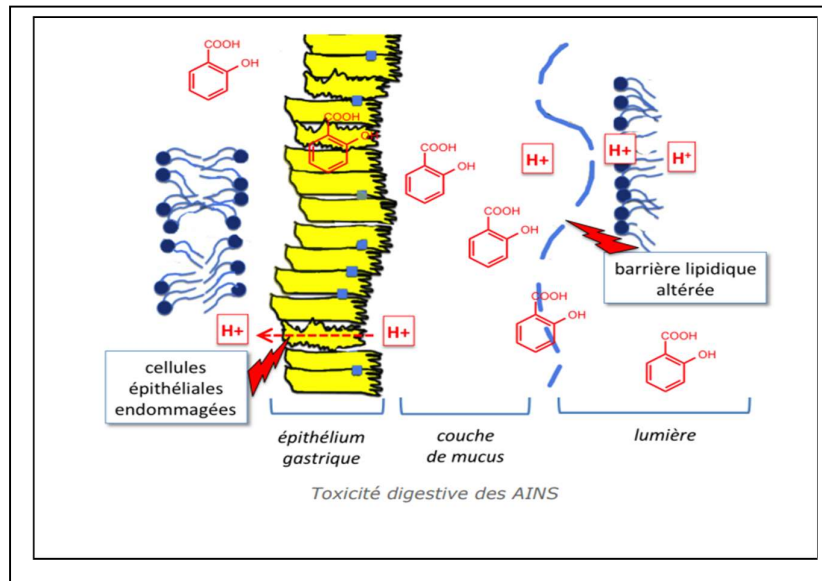
Figure13 : Effets indésirables des AINS (Heinz et Klaus ,1999)

#### 1.3.1. Formes de toxicité

##### 1.3.1.1. Toxicité digestive

La toxicité gastro-duodénale est l'un des inconvénients majeurs des AINS. Elle correspond à l'effet corrosif lié à l'acidité apportée par la molécule (Figure 14) (Nuhrich ,2015) Ce qui provoque la disparition de la protection naturelle physiologique (la muqueuse de l'estomac devient vulnérable à l'HCl qu'elle sécrète elle-même).





**Figure14** : Toxicité digestive des AINS (Nuhrich ,2015).

### 1.3.1.2. Toxicité rénale

L'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS peut conduire à une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire .C'est essentiellement au cours des situations pathologiques où le système rénine-angiotensine est fortement stimulé que l'action des AINS favorise l'apparition d'une insuffisance rénale. Ces insuffisances rénales se traduisent en règle générale par une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines (Nuhrich ,2015).

### 1.3.1.3. Réactions d'intolérance à l'aspirine

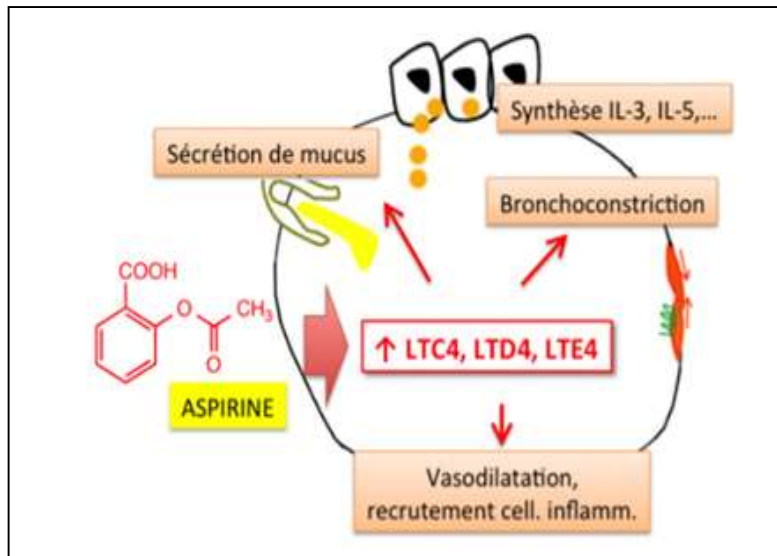
L'aspirine et les AINS sont à l'origine de réactions fréquentes correspondant à la survenue d'une bronchoconstriction, chez 20 % de sujets asthmatiques (AIA =asthme intolérant à l'aspirine)(Nuhrich ,2015) .

La voie de 5-lipoxygénase conduit à la formation de l'acide 5-HPETE, qui par déshydratation fournit le leucotriène A4 (LTA4). Celui-ci peut subir deux transformations enzymatiques :

- L'action d'une hydrolase conduit au leucotriène B4 (LTB4)
- L'action de la glutathion-S-transférase conduit aux cystéinyl-leucotriènes (Cysl : LTC4, D4, E4)

Les LTC4 et LTD4 sont des médiateurs importants de l'allergie et des réactions inflammatoires. Ils favorisent les œdèmes par augmentation de la perméabilité vasculaire. Une production excessive de leucotriènes par les mastocytes pourrait être à l'origine de réactions

d'intolérance observées avec l'aspirine et autres AINS (Nuhrich, 2015)(Figure 15)( Carsin *et al.* ,2012).



**Figure15** : Physiopathologie de l'asthme avec intolérance à l'aspirine (Carsin *et al.* ,2012).

#### 1.4. Alternatives naturels aux anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires peuvent entraîner des effets secondaires chez certaines personnes, qui ne font finalement qu'aggraver le problème. Certains composés anti-inflammatoires sont toxiques pour le muscle cardiaque. Cependant, certains produits naturels alternatives possèdent des effets anti-inflammatoires peuvent les remplacer et on peut les considérer comme des produits alternatives comme la propolis (Chirumbolo ,2015), les huiles essentielles de nigelle (Kazemi ,2016)et les composés phénoliques des feuilles (Gonzalez-Hedstrom ,2019) ,les olives (Hamidpour *et al.* ,2016) et l'huile d'*Olea europaea* (Delphine ,2017).

Plusieurs recherches ont montré les mécanismes anti-inflammatoires des polyphénols d'olives, comme l'inhibition des enzymes pro-inflammatoires, telles que COX-2, LOX (Beauchamp ,2006), l'inhibition de phospho inositide 3-kinase (PI 3-kinase), la tyrosine kinases, NF-kB, et AP-1; et la régulation de divers cytokines pro-inflammatoires tel que les chimiokines, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), les interleukines, y compris (IL-1 b, IL-6, IL-8) (Ghanam *et al.* ,2015).

# Chapitre 2

## 2. *Olea europaea*, alternative naturelle aux anti-inflammatoires

### 2.1. Généralités sur *Olea europaea*

#### 2.1.1. Description botanique

*Olea europaea* fait partie des cultures d'arbres les plus anciennes au monde et la source d'huile bénéfique pour la santé humaine (Sebastiani *et al.* , 2017). C'est un arbre ou un arbuste à feuilles persistantes richement ramifié, et atteint des hauteurs de 10 à 20 mètres (Paul *et al.* , 2019) (Figure 16) (Jijel ,2020).

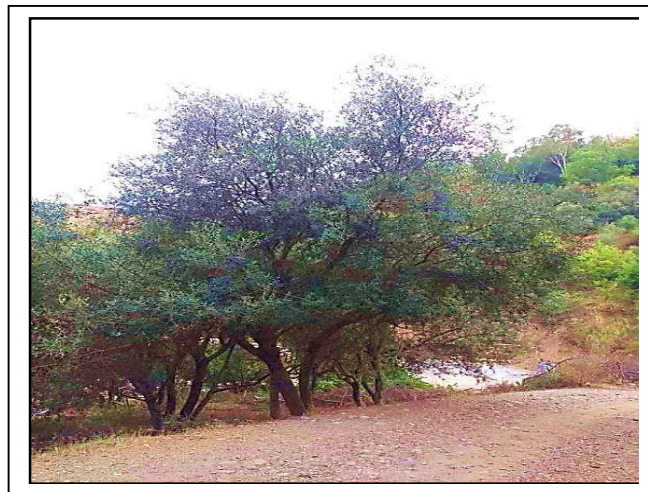


Figure 16 : L'olivier, Image originale (Jijel ,2020)

#### 2.1.2. Répartition géographique

L'olivier est l'un des plus anciens arbres cultivés c'est une espèce emblématique en raison de son importance écologique, économique et culturelle, notamment dans le bassin méditerranéen (Sedef *et al.* , 2009).

L'introduction de la culture de l'olivier a coïncidé avec l'expansion des civilisations méditerranéennes (Somova *et al.* , 2003). L'olivier a besoin (Claude et Françoise ,2007) d'un climat tempéré et sec et ensoleillé, il craint une humidité excessive mais s'accommode de tout type de sol, c'est une culture importante dans le bassin méditerranéen (Sedef *et al.* ,2009).

*Olea europaea* a été domestiqué dans la région méditerranéenne qui produit 98% de la totale mondiale. environ 11 millions de tonnes (Sedef *et al.* , 2009), et apporte des avantages économique diététique important aux habitants de cette région (Japon-Lujan *et al.* ,2006), mais ses parents sauvages sont repartis sur trois continents, du bassin méditerranéenne du l'Afrique du sud et en Asie

du sud-ouest, outre la région méditerranéenne, la plante est également largement cultivée dans la péninsule arabique, le sous-continent indien et en Asie (Somova *et al.*, 2003).

Des études récentes suggèrent que cette culture est originaire du levant alors qu'une diversification secondaire a eu lieu dans la plupart des régions à l'ouest (Besnard *et al.*, 2013) (Figure 17) (Ghedira, 2008).



**Figure 17** : Zones de répartition géographique de la culture de l'olivier dans le bassin méditerranéen (Ghedira, 2008)

### 2.1.3. Classification botanique

L'espèce *Olea europaea* L. a été nommée par Linné. C'est l'unique espèce du bassin méditerranéen représentative du genre *Olea*.

La classification botanique de l'arbre de l'olivier selon (Cronquist, 1981) est la suivante :

**Règne** : Plantae

**Sous-règne** : Tracheobionta

**Division** : Magnoliophyta

**Classe** : Magnoliopsida

**Sous-classe** : Asteridae

**Ordre** : Scrophulariales

**Famille** : Oleaceae

**Genre** : *Olea*

**Espèce** : *Olea europaea* L.

### 2.1.4. La production mondiale d'olives

La production mondiale d'olives est basée sur la culture de différentes variétés qui répondent différemment aux facteurs abiotiques. Le changement climatique peut affecter la superficie des terres propices à la culture de l'olivier et modifier les niveaux de production, causant ainsi de graves dommages à cet agroéco système oléicole économiquement pertinent et hautement productif (Salvador *et al.*, 2020) (Tableau 05) (Selon la Commission Européenne).

**Tableau 05** : La production mondiale de l'huile d'olive (Selon la Commission Européenne)

Production	2019 /2020 (en 1000t)
Espagne	1230
Italie	322
Tunisie	350
Grèce	300
Turquie	225
Maroc	145
Portugal	120
Algérie	82
Total UE	1989
Total monde	3121

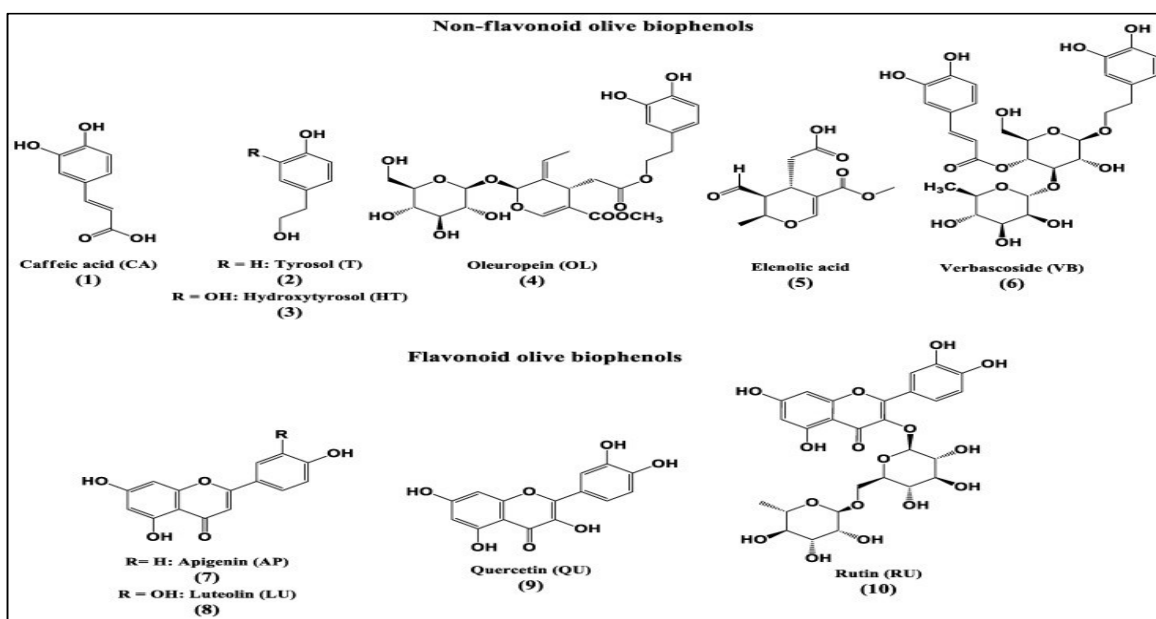
### 2.1.5. Utilités traditionnelles

*Olea europaea* est largement utilisé en médecine traditionnelle pour un large éventail de maladies dans divers pays. Son écorce, ses fruits, ses feuilles, son bois, ses graines et son huile sont utilisés sous différentes formes, seuls ou parfois en combinaison avec d'autres herbes. L'huile de graines est prise par voie orale comme laxatif et également appliquée à l'extérieur comme baume pour l'inflammation (Al-Khalil, 1995). Les décoctions de feuilles et de fruits séchés sont utilisées par voie orale pour traiter la diarrhée, les infections des voies respiratoires et urinaires, les maladies gastriques et intestinales et comme nettoyant pour la bouche (Bellakhdar *et al.*, 1991). L'application continue d'huile d'olive est également utile pour prévenir la chute des cheveux (Zargari, 1997). Aux îles Canaries, l'infusion préparée à partir de feuilles d'olivier est prise par voie orale comme hypotenseur alors qu'elle est administrée par voie rectale pour les hémorroïdes (Darias *et al.*, 1997). En Afrique

de l'Est, l'infusion de l'écorce d'olivier est prise pour une infestation de ténia après avoir trempé pendant toute la nuit (Kokwaro ,2009). En Grèce, l'extrait d'eau chaude de feuilles d'olivier est pris par voie orale pour traiter l'hypertension artérielle (Lawrendiadis ,1961). En Italie, l'extrait d'huile essentielle de fruit se prend par voie orale pour traiter la lithiase rénale. Il est appliqué en externe pour traiter les brûlures, les rhumatismes et pour favoriser la circulation (De Feo *et al.* , 1992). L'infusion de feuilles fraîches est également considérée comme anti-inflammatoire (Pieroni *et al.* , 1996). La décoction de feuilles est utilisée au Maroc pour traiter l'hypertension et le diabète (Tahraoui *et al.* , 2007). La décoction ou l'infusion des fruits et des feuilles est utilisée en Palestine pour traiter le diabète (Ali-Shtayeh *et al.* , 2012). En Algérie, les fruits et les feuilles d'*O. Europaea* sont utilisés pour soigner le diabète et l'hypertension (Bouzabata ,2013). L'utilisation des feuilles d'olivier en phytothérapie par la population locale se fait à l'état naturel (infusion ou décoction) (Arab *et al.* ,2013) .

### 2.1.6. Composition phénolique

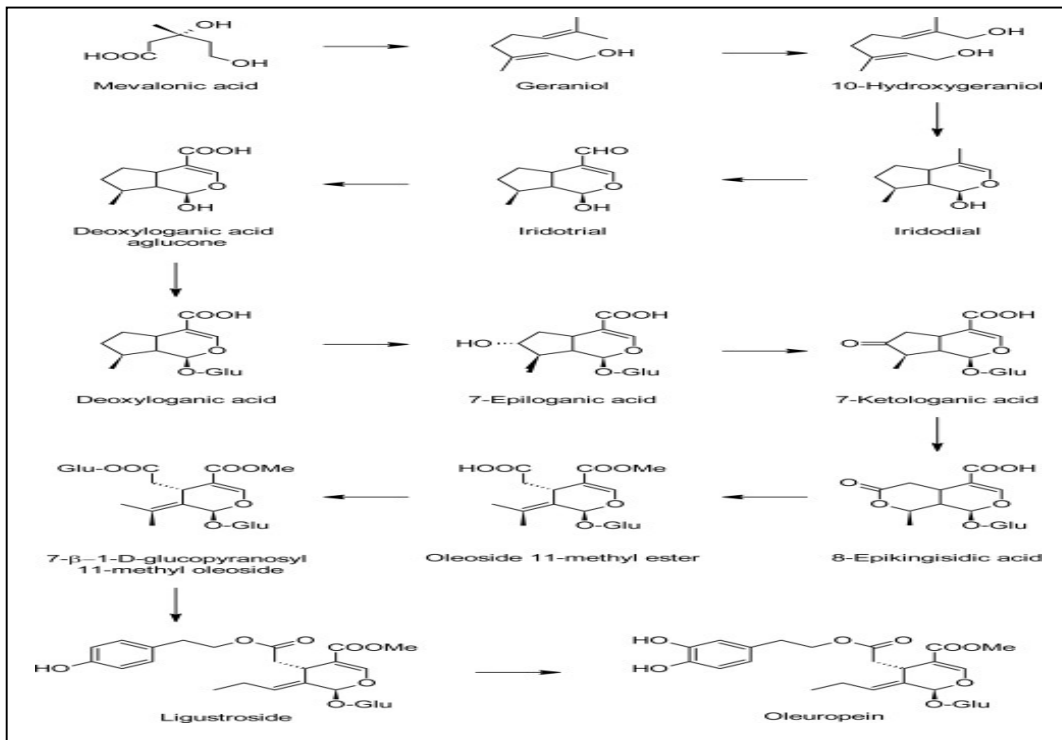
Les composés phénoliques se trouvent dans toutes les parties de l'olivier, mais leur nature et leur concentration varient considérablement entre les différents tissus .Les principaux composés phénoliques trouvés dans l'olivier sont respectivement l'hydroxytyrosol et le tyrosol (Kountouri *et al.* ,2007), tandis que l'oleuropéine , représente le principal biophénol de la feuille d'olivier (Omar ,2010), suivi par d'autres constituants du verbascoside, de la lutéoline- 7-O-glucoside, apigénine-7-O-glucoside et tyrosol (Bianco et Uccella ,2000) (Figure 18).



**Figure 18 :** Composition phénolique dans les parties d'*Olea europaea* (Kountouri *et al.* , 2007 ; Omar ,2010 ; Bianco et Uccella ,2000)

### 2.1.6.1. La biosynthèse de l'oleuropéine et quantification

La biosynthèse de l'oleuropéine chez les oléacées se fait par une ramification dans la voie de l'acide mévalonique à partir du métabolisme secondaire, entraînant la formation d'oléosides (**Damtoft et al ., 1992**). À partir de ces composés, les secoiridoïdes sont dérivés (**Damtoft et al ., 1992**). Dans l'*Olea europaea*, les deux époxydes possibles de sécologanine et de secoxyloganine peuvent être des précurseurs de l'oleuropéine (**Figure19**) (**Damtoft et al ., 1992**



**Figure19** : La biosynthèse de l'oleuropéine chez les oléacées (**Damtoft et al ., 1993**)

La quantité de l'oleuropéine, se diffère d'une partie à l'autre (**Tableau 06**).

**Tableau 06** : Quantification de l'oleuropéine

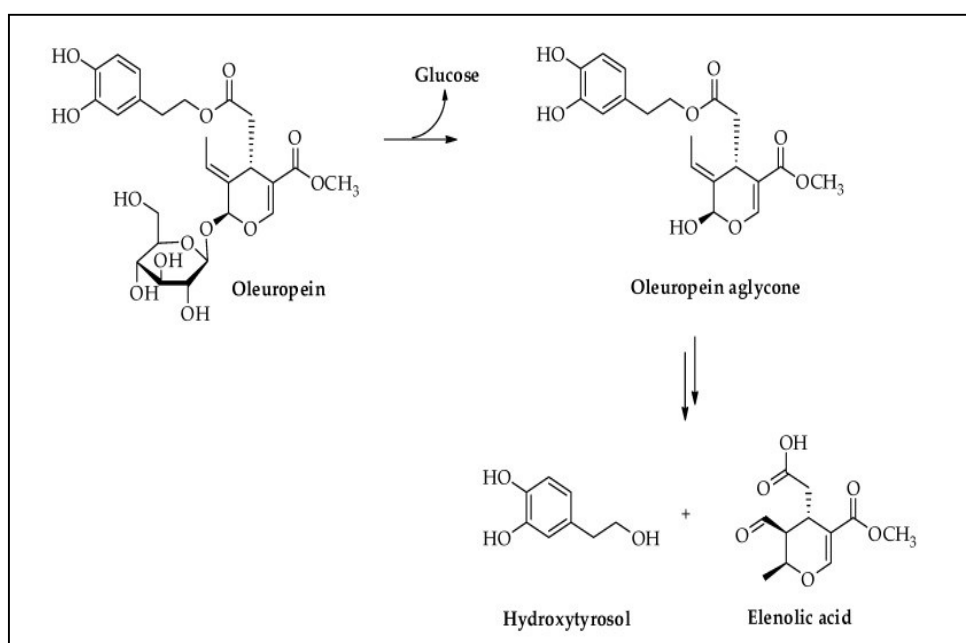
Source	Quantité de l'oleuropéine
Feuilles d'olives	93–134 mg/g (DW) ( <b>Savournin et al .,2001</b> )
	6.1–13.3 mg/g (DW) ( <b>Ansari et al .,2011</b> )
	34.0–38.1 mg/g (FW) ( <b>Malik et al .,2006</b> )
Olives	13.6–50.8 mg/g (FW) ( <b>Malik et al .,2006</b> )



	0.6–1.1 mg/g (DW) (Tayoub <i>et al.</i> , 2012)
<b>Huile d'olive vierge</b>	0.0–4.7 mg/kg (Caponio et Alloggio, 1999) 2.0 mg/kg (Tuck et Hayball, 2002)

### 2.1.6.2. La biosynthèse de l'hydroxytyrosol

Au cours de la maturation du fruit et la production d'huile d'olive, les systèmes enzymatiques présents dans le fruit sont capables d'hydrolyser l'oleuropéine d'abord sous sa forme aglycone. Ce dernier se converti en hydroxytyrosol avec le glucose et l'acide élénolique (Gambacorta *et al.*, 2007) (Figure 20).

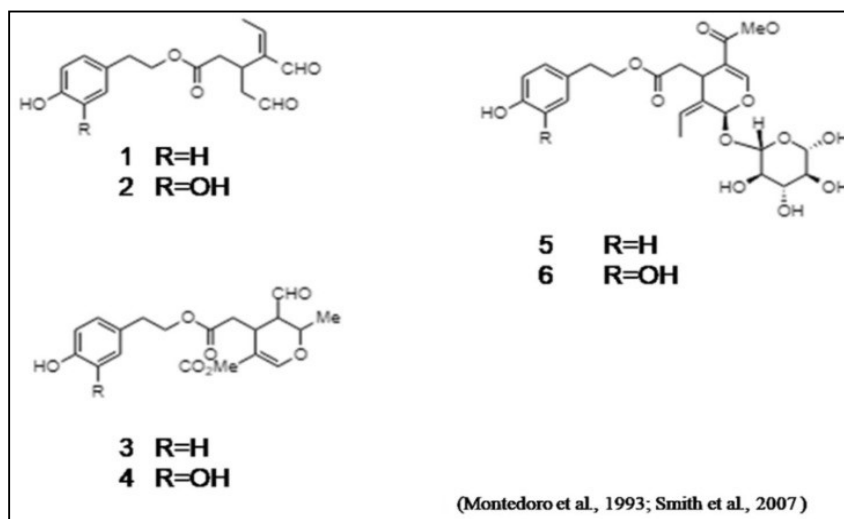


**Figure 20** : La conversion enzymatique de l'oleuropéine en hydroxytyrosol (Gambacorta *et al.*, 2007)

### 2.1.6.3. L'oléocanthal

L'oléocanthal comprend habituellement environ 0,02% en poids d'huile d'olive extra vierge (Impellizzeri et Lin, 2006), représentant environ 10% du total des composés phénoliques (Cárdeno *et al.*, 2013). Cependant, la concentration d'oléocanthal doit dépendre de la variété d'olive et / ou des conditions climatiques (Karkoula *et al.*, 2014).

Chimiquement, l'oléocanthal est l'ester d'acide élénolique du tyrosol (**Kotsiou et Tesseromatis ,2017**) (**Figure 21**) (**Montedoro et al .,1993**).



**Figure 21** : Oléocanthal (1) et secoiridoïdes d'huile d'olive apparentés (**Montedoro et al ., 1993**)

### 2.1.7. Pharmacologie d'Olea europaea

L'Olea europaea possède des effets pharmacologiques bénéfiques sur la santé tels que l'action antioxydant et l'anti-inflammatoire comme l'ont démontré des études qui ont été réalisées sur des modèles *in vitro* et *in vivo* (**Barbaro ,2014 ; Bulotta ,2014**) (**Tableau 07**).

**Tableau 07** : Les effets pharmacologiques d'Olea europaea

Extrait / composés phénoliques d'Olea europaea	Activité pharmacologique
L'oleuropéine l'hydroxytyrosol	- Anti hyperglycémiant et antioxydant ( <b>Al-Azzawie et Alhamdani ,2006</b> ) -Antidiabétique ( <b>Jemai et al ., 2009</b> ). - Pouvoir antioxydant et diminution de l'oxydation des lipides, en particulier les LDL ( <b>Wojcikowski et al ., 2007 ; Benavente-Garcia et al .,2000</b> ). - Activité antioxydante élevée ( <b>Le Tutour et Guedon ,1992</b> ).

L'oleuropéine l'hydroxytrosol	- Inhibition de la production des eicosanoïdes par des enzymes lipooxygénases ( <b>Singhetal ,2008</b> ).
Extrait aqueux des feuilles d'olivier  Acide oléanolique	-Réduction significativement du volume et du poids de la tumeur ( <b>Milanizadeh et al ., 2014</b> ) - Effet antiulcéreux chez la souris ( <b>Arsic et al ., 2010</b> )  - Inhibition sur du carcinome hépatocellulaire par l'induction de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire à la fois dans les tumeurs transplantées et dans les cellules Hep G2 ( <b>Wang et al ., 2013</b> )
Les composés phénoliques d'olive	- Activité antimicrobienne contre les bactéries responsables des infections gastro-intestinales et respiratoires humaines comme les bactéries Gram positives, les bactéries Gram négatives et des champignons. ( <b>Periera et al ., 2007</b> )
L'apigénine flavone	-Inhibition de l'activité de XO ( <b>Vlahov et al .,1999</b> )
Extraits d'huile d'olive  Pulpe d'olive	- Activité gastroprotectrice proche de la quercétine, l'un des flavonoïdes les plus étudiés aux propriétés antiulcéreuses ( <b>Arsic et al .,2010</b> ). -Activité hépatoprotectrice contre les lésions hépatiques induites par CCl4 chez la souris ( <b>Kang et Koppula ,2014</b> ).

## 2.2. L'effet anti-inflammatoire d'*Olea europaea*

### 2.2.1. L'effet anti-inflammatoire des extraits

#### 2.2.1.1. Extraits des feuilles d'olives

Les extraits de feuilles d'olives sont connus pour être une ressource naturelle de diverses substances bénéfiques, telles que les polyphénols, l'oleuropéine et l'acide oléanolique, et ont été utilisés pour étudier leurs effets, y compris des activités hypo-cholestérolémiques, anti-hypertensives et anti-inflammatoires.

Les effets anti inflammatoires des extraits des feuilles d'olive ont été le sujet de différentes recherches. Des études récentes *in vitro* réalisées sur une culture de tissu placentaire humain ont montré que l'*Olea Vita* est un nouvel extrait commercial de feuille d'olivier ; supprime l'inflammation placentaire via l'inhibition de la sécrétion de cytokines inflammatoires et l'expression de la protéine NF- $\kappa$ B p65, la suppression de la sécrétion d'IL-1 $\beta$  (Kaneko *et al.* , 2019).

L'utilisation des extraits de feuilles d'olives *in vivo* a présenté une activité anti-inflammatoire intestinale chez des souris développant une colite .Cet effet peut-être être liée aux propriétés immuno-modulatrices de l'extrait et à la capacité de réguler l'activité des cellules impliquées dans la réponse inflammatoire (vessa *et al.* , 2017).

Pour évaluer les propriétés anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique des feuilles d'olives, un autre modèle expérimental réalisé a dévoilé une activité anti-inflammatoire remarquable chez des souris injectés par la carragénine .Ce dernier stimule la libération de l'histamine et de la sérotonine par les mastocytes, débutant par cela une cascade d'événements produisant d'autres médiateurs qui contribuent à l'établissement de la réaction inflammatoire aiguë. L'enzyme cyclooxygénase 2 (COX-2) joue un rôle important dans l'inflammation en tant que catalyseur de la synthèse des prostanoïdes et donc d'une réponse inflammatoire (Liu *et al.* , 2015). Des études récentes ont montré que les composés phénoliques sont capables d'interagir avec ces voies et contribuer aux activités anti-inflammatoires (Kileen *et al.* , 2014 ; Ryu *et al.* ,2015 ; Scoditti *et al.* ,2014).

#### 2.2.1.2. Extraits d'olives

Les fruits d'*Olea europaea* L. (famille des Oleaceae) sont utilisés pour le traitement de divers types de maladies, à savoir les rhumatismes et les hémorroïdes, et comme vasodilatateur dans les troubles vasculaires. Süntar *et al.* , 2010 ont étudié les activités anti-inflammatoires et antinociceptives des extraits éthanoliques et n-hexane préparés des fruits d'Olives. En provoquant l'œdème de la patte par

la carragénine chez la souris. Les résultats ont révélé que seulement l'extrait n-hexane la dose de 400 mg / kg présentait une inhibition de 12,7 à 27,8% sur le modèle d'œdème de la patte.

### 2.2.1.3. Huile d'olives

L'huile d'olive fait partie du régime méditerranéen. Ce produit a fait l'objet de plusieurs études car il est capable de réduire le risque de maladie coronarienne, la prévention de certains cancers et la modification des réponses immunitaires et inflammatoires (Visioli et Galli, 2002). De plus, l'huile d'olive est traditionnellement utilisée pour soulager la douleur. Pour examiner l'effet anti-inflammatoire d'huile d'olive, Eidi *et al.* 2011 ont fait une étude comparative entre l'action de l'huile d'olive, et la dexaméthasone un anti-inflammatoires connus en provoquant l'œdème de l'oreille par le xylène qui stimule la libération des médiateurs de l'inflammation. Cela conduit à une dilatation des artérioles et des veinules et à une augmentation de la perméabilité vasculaire (Vogel et Vogel, 1997). L'huile d'olive avait des effets anti-inflammatoires significatifs dans ce test, elle peut donc avoir un effet de stabilisation de la membrane qui réduit la perméabilité capillaire et / ou a des effets inhibiteurs sur les médiateurs. L'administration intrapéritonéale de l'huile d'olive, 30 min avant l'application topique de xylène, a inhibé en fonction de la dose le développement de l'œdème de l'oreille. L'inhibition produite par 10 ml / kg d'huile d'olive était comparable à celle produite par 10 mg / kg de dexaméthasone. L'effet de l'huile d'olive dans ce modèle a suggéré une inhibition de la phospholipase A2.

Ces effets anti-inflammatoires obtenus sous l'effet des différents extraits d'*Olea europaea* ont été attribués principalement à la présence dans l'*Olea europaea* de différents composés phénoliques, l'oleuropéine l'hydroxytyrosol et les flavonoïdes (Benavente Garcia *et al.* ,2000) .

## 2.2.2. Mécanismes d'action anti-inflammatoire des composés phénoliques

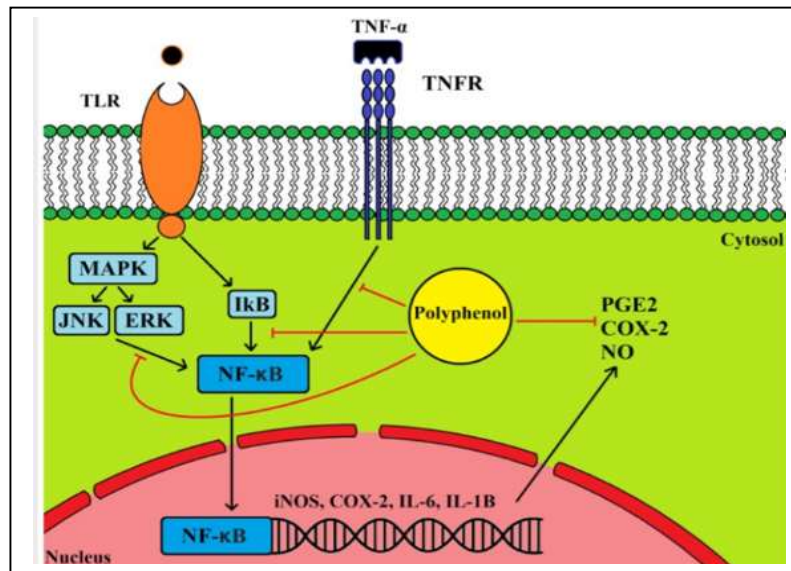
### 2.2.2.1. Mécanismes d'action anti-inflammatoire des flavonoïdes

Des études cellulaires avec des polyphénols *OLE* ont trouvé un effet protecteur vis-à-vis de l'inflammation ; une régulation à la baisse de NO et de COX-2 (Scoditti *et al.* , 2012 ; Zhang *et al.* ,2009 ; Fuccelli *et al.* ,2015).

L'inhibition de la signalisation du récepteur Toll-like (TLR) induite par le LPS a été démontrée non seulement par une régulation à la baisse d'i NOS et de COX2 , mais aussi par une diminution de ERK1/2 , JNK et du facteur nucléaire de l'amplificateur du gène du polypeptide léger kappa dans B-cellules inhibitrices de la phosphorylation alpha (I $\kappa$ B  $\alpha$ ) in vitro après traitement à l'oleuropéine (Ryu

*et al .,2015*) (Figure 30). En régulant à la baisse cette voie, les enzymes pro-inflammatoires interleukine 6 (IL-6) et interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et le gène AP-1 ont également été régulées à la baisse. Dans les monocytes humains, la Hydroxytyrosol inhibait la production de COX-2 et de prostanoïdes induite par le LPS, cependant, elle augmentait le TNF- $\alpha$  et induit la phosphorylation et l'expression de la COX-2 de NF- $\kappa$ B, JNK et ERK (Lamy *et al .,2015*) (figure 22) (Boss *et al .,2016*).

Enfin, la lutéoline flavonoïde d'olive régulaient l'expression de la COX-2 induite par IL-1 $\beta$  via ERK, JNK, NF- $\kappa$ B (Lamy et Moldovan *et al .,2015*).

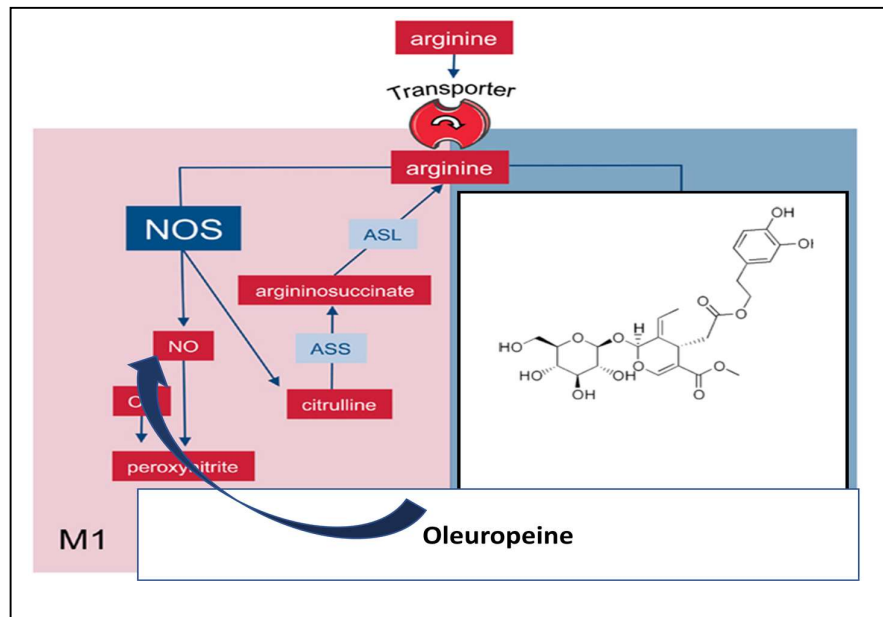


**Figure 22:** Les propriétés anti-inflammatoires des polyphénols de feuilles d'olivier (Boss *et al .,2016*)

#### 2.2.2.2. Mécanismes d'action antiinflammatoire de l'oleuropeine et de l'hydroxytyrosol

L'oléuropeïne s'est révélée être un antioxydant puissant doté de propriétés anti-inflammatoires (Visioli *et al ., 1998*). Il Supprime la réponse de l'inflammation par l'atténuation de l'expression du kappa B du facteur nucléaire (NF- $\kappa$ B) chez les animaux traités par CCl4 (Domitracic *et al .,2012*).

Visioli *et al ., (1998)* ont montré que l'oleuropeïne augmente la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages soumis à un lipopoly saccharide par induction de la forme inductible de l'enzyme oxyde nitrique synthase, augmentant ainsi l'activité fonctionnelle de ces cellules immunocompétentes (Figure23) (Synthétisée par Dr Dekdouk ).

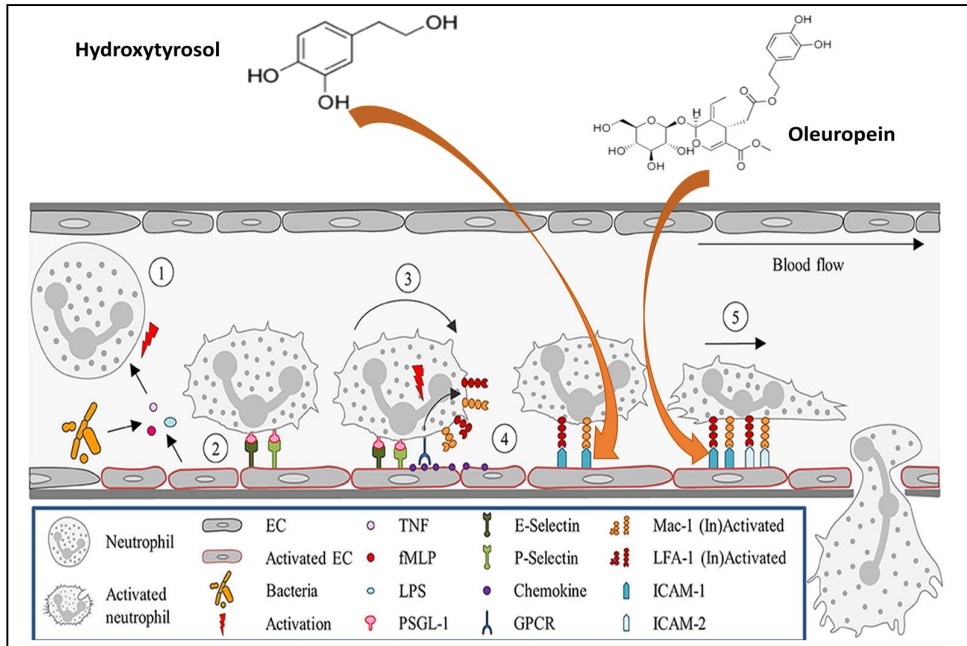


**Figure 23** : L'effet de l'oleuropeine sur la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages  
(Synthétisée par **Dr Dekdouk**)

De plus, Il est bien connu que l'oleuropeine provoque des effets anti-inflammatoires en inhibant l'activité de la lipoxygénase et la production de leucotriène B4 (**De la Puerta et al., 1999**).

oleuropeine, peut diminuer la production de médiateurs inflammatoires monocytaires, diminuant la production d'IL-1 $\beta$  dans les hémocultures humaines stimulées par des monocytes déclenchés par le LPS (**Miles et al., 2005**).

**Carluccio et al., 2003** ont démontré que l'oleuropeine et l'hydroxytyrosol, les constituants de l'OLE, ont inhibé l'expression à la fois de VCAM-1 et d'ICAM-1 dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine, accompagnée en outre d'une diminution de l'activation de NF- $\kappa$ B et AP-1 et d'une adhésion des monocytes réduite (**Figure 24**) (Synthétisée par **Dr Dekdouk** )



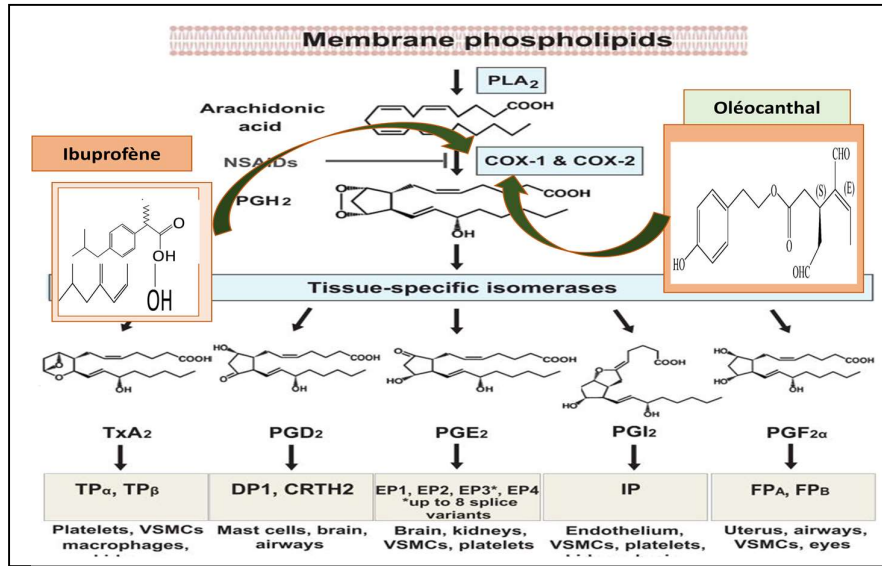
**Figure 24 :** L'effet inhibiteur de l'oleuropeine et l'hydroxytyrosol sur l'expression d'ICAM-1 dans les cellules endothéliales (Synthétisée par **Dr Dekdouk**)

### 2.2.2.3. Mécanismes d'action anti-inflammatoire de l'oléocanthal

L'huile d'olive extra vierge a montré une activité anti-inflammatoire remarquable due à l'oléocanthal un composé présent dans l'EVOO qui a un profil étonnamment similaire à l'ibuprofène, un anti-inflammatoire de synthèse (**Beauchamp et al .,2005**). L'oléocanthal a donc été considéré comme un AINS d'origine naturelle en raison de son atténuation démontrée de l'activité de la cyclooxygénase (COX) d'une manière dose-dépendante (**Lucas et al .,2011**).

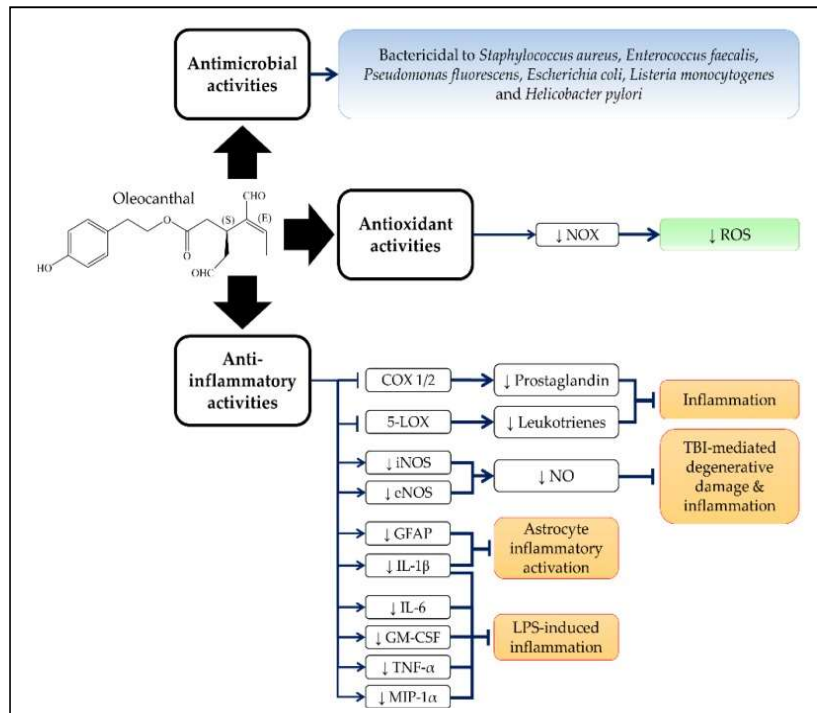
En effet, ils ont observé que l'OC présentait une inhibition dose-dépendante des enzymes cyclooxygénases inflammatoires COX-1 et COX-2 in vitro, et était plus efficace pour inhiber ces enzymes inflammatoires à des concentrations équimolaires par rapport à l'ibuprofène (**Lucas et al ., 2011**) (**Figure 25**) (Synthétisée par **Dr. Dekdouk** ).





**Figure 25** : L'effet inhibiteur de l'oléocanthal et de l'ibuprofène sur l'activité de la cyclooxygénase (COX) (Synthétisée par **Dr. Dekdouk**)

Des nouvelles recherches ont rapporté que l'oléocanthal agit également sur les marqueurs inflammatoires associés aux maladies neurodégénératives, aux maladies dégénératives des articulations et au cancer (**Lucas et al ., 2011**) (**Figure 26**) (**Pang et Chin ,2018**).



**Figure 26** : Activités anti-inflammatoires, antioxydantes et antimicrobiennes d'oléocanthal (**Pang et Chin ,2018**)

# **Conclusion**

## Conclusion

L'*Olea europaea* L. espèce appartenant à la famille des oléacées. Cette espèce est employée en tant que plante médicinale, toutes ses parties ont des actions thérapeutiques bien définies. Les feuilles de l'olivier sont connues pour leurs propriétés, hypoglycémiantes et hypotensives. Elles seraient cicatrisantes en usage externe et calmant des troubles intestinaux. Ces effets ont été attribués principalement à la présence dans l'*Olea europaea* de différents composés phénoliques, les flavonoïdes, l'oleuropéin, l'hydroxytyrosol, et l'oléocanthal. Des études récentes ont montré que ces métabolites secondaires exercent des effets anti-inflammatoires via des mécanismes d'action multiples. L'oléuropeine s'est révélée être un antioxydant puissant doté de propriétés anti-inflammatoires. Il supprime la réponse de l'inflammation par l'atténuation de l'expression du kappa B du facteur nucléaire (NF-κB), l'augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages, et l'inhibition de l'activité de la lipoxygénase et la production de leucotriène B4. Concernant, l'hydroxytyrosol, il inhibe l'expression à la fois de VCAM-1 et d'ICAM-1 dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine. L'oléocanthal, un composé présent dans l'huile d'olive extra vierge. Ce composé phénolique a un profil similaire à l'ibuprofène, un anti-inflammatoire de synthèse. L'oléocanthal a été considéré comme un AINS d'origine naturelle en raison de son atténuation démontrée de l'activité de la cyclooxygénase COX-1 et COX-2 d'une manière dose-dépendante. Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens. Ces principes actifs bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables ou toxiques. L'étude de l'effet anti-inflammatoire d'*Olea europaea* montre que les extraits de feuilles d'olives, des olives et d'huile d'olives et les molécules phénoliques l'oleuropéin, l'hydroxytyrosol, l'oléocanthal possèdent un pouvoir anti-inflammatoire, ce qui valide leur usage traditionnel pour soulager diverses affections inflammatoires et peuvent être considérés comme des molécules naturelles alternatives pour prévenir ou traiter les maladies inflammatoires. Pour une meilleure valorisation d'*Olea europaea* de nombreuses perspectives peuvent être envisagées :

- Approfondir l'investigation phytochimique sur les feuilles d'olives, des olives et d'huile d'olives afin d'isoler les molécules responsables des activités observées, ce qui permettra d'élargir l'arsenal thérapeutique des médicaments à base de plantes.
- Evaluer l'activité anti-inflammatoire sur des cultures cellulaires spécifiques et procéder à des tests *in vivo*.

# Résumé

## Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet anti-inflammatoire d'*Olea europaea*, l'olivier. L'inflammation est la première réponse des tissus face à une agression chimique, toxique, microbienne, traumatique, environnementale etc. Ce processus est bénéfique pour l'organisme, il permet la mise en place d'une réponse immunitaire rapide pour éliminer l'agent en cause et réparer les tissus lésés. On distingue deux types de réaction inflammatoire : L'inflammation aiguë qui est non spécifique et se met en place très rapidement. Les principaux intervenants sont les cellules capables de détruire l'agresseur. Une fois l'agression contrôlée, le tissu est réparé et l'inflammation prend fin ; L'inflammation chronique intervient lorsque l'inflammation n'est pas contrôlée et persiste dans la durée. Dans ce cas, les mécanismes de défense font appel aux mécanismes immunitaires qui sont plus spécifiques. Si la réaction inflammatoire devient défavorable, l'inflammation doit être contrôlée par des médicaments. Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Ces médicaments bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables ou toxiques.

L'étude de l'effet anti-inflammatoire d'*Olea europaea* montre que les extraits de feuilles d'olives, des olives et d'huile d'olives et les molécules phénoliques l'oleuropein, l'hydroxytyrosol, l'oléocanthal possèdent un pouvoir anti-inflammatoire qui est bien contrôlé par des mécanismes d'action multiples : l'augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages, et l'inhibition de l'activité de la lipoxygénase, l'inhibition de l'expression de VCAM-1 et d'ICAM-1 dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine et l'atténuation de l'activité de la cyclooxygénase COX-1 et COX-2. En conclusion : les extraits de feuilles d'olives, des olives et d'huile d'olives et les molécules phénoliques l'oleuropein, l'hydroxytyrosol, l'oléocanthal d'*Olea europaea* peuvent être considérés comme des produits naturels alternatifs pour prévenir ou traiter les maladies inflammatoires.

### Mot clés :

Inflammation, Anti-inflammatoires, *Olea europaea*, Oleuropein, Hydroxytyrosol, Oléocanthal

## **Abstract**

The objective of this work is to study the anti-inflammatory effect of *Olea europaea*, the olive tree. Inflammation is the first response of tissues to chemical, toxic, microbial, traumatic, environmental aggression, etc. This process is beneficial for the body, it allows the establishment of a rapid immune response to eliminate the causative agent and repair damaged tissue. There are two types of inflammatory reaction: Acute inflammation that is nonspecific and sets in very quickly. The main players are cells capable of destroying the aggressor. Once the aggression is controlled, the tissue is repaired and the inflammation ends; Chronic inflammation occurs when the inflammation is not controlled and persists over time. In this case, the defense mechanisms call upon the immune mechanisms which are more specific. If the inflammatory reaction turns out to be unfavorable, the inflammation should be controlled with medication. Current treatment of inflammation involves steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs. These drugs, although they are effective, most often have undesirable or toxic effects.

The study of the anti-inflammatory effect of *Olea europaea* shows that the extracts of olive leaves, olives and olive oil and the phenolic molecules oleuropein, hydroxytyrosol, oleocanthal have anti-inflammatory power which is well controlled by multiple mechanisms of action: increased production of nitric oxide (NO) in macrophages, and inhibition of lipoxygenase activity, inhibition of VCAM- expression 1 and ICAM-1 in the endothelial cells of the human umbilical vein and the attenuation of COX-1 and COX-2 cyclooxygenase activity. **In conclusion:** extracts from olive leaves, olives and olive oil and the phenolic molecules oleuropein, hydroxytyrosol, oleocanthal from *Olea europaea* can be considered as alternative natural products to prevent or treat inflammatory diseases.

### **Key words :**

Inflammation, Anti-inflammatory, *Olea europaea*, Oleuropein, Hydroxytyrosol, Oleocanthal

## المخلص

إنّ الهدف من هذا البحث هو دراسة الأثر المضاد للالتهاب لشجرة الزيتون *Olea europaea*. تُعتبر عملية الالتهاب كاستجابة أولية لأنسجة وذلك لمواجهة التعرض الكيميائي والسّمّي والميكروبي والبيئي. وهي وظيفة نافعة للعضوية حيث تُسمح بحدوث استجابة مناعية سريعة وذلك لإزالة العامل المُسبّب وتزويد الأنسجة المتحللة. تُميّز نوعين من التفاعل الالتهابي: الالتهاب الحاد والذي يُعتبر لا نوعيا وسريع الحدوث ويتدخل خلوي للخلايا القادرة على هدم العامل العدواني، ولا يلبث أن ينرمم النسيج وتنتهي العملية الالتهابية بمجرد القضاء على هذا العامل العدواني، ويؤدي انفلات العملية الالتهابية الحادة إلى ظهور الالتهاب المزمن. فيحدث وأن تستغيث آليات الدفاع بالبيات مناعية الأكثر نوعيّة. وفي حالة عدم نجاعتها فإن استعمال الأدوية ضروري لرقابة العملية الالتهابية، يتطلب علاج الالتهاب مضادات التهاب سترويدية وأخرى لأسترويدية. وبالرغم من نجاعتها فإن هذه المواد الدوائية غالبًا ما تتميز بتأثيرات غير مرغوب فيها أو آثار سامة. إن دراسة الأثر المضاد للالتهاب لشجرة الزيتون *Olea europaea* أوضح بأن مستخلصات أوراق الزيتون وثماره والمركبات الفينولية *oleuropein* و *hydroxytyrosol* و *oléocanthal* تملك قدرة مضادة للالتهاب التي تنظمها جملة من الآليات منها رفع إنتاج أكسيد الأزوت بالبالعات الكبيرة وتنشيط نشاط *lypxygénase* وإيقاف التعبير الجيني *VCAM-1* و *d'ICAM-1* بخلايا طلائية الوريد المشيمي للإنسان ووقف مشاط *COX-1* و *cyclooxygénase* و *COX-2*. خلاصة فإن مستخلصات أوراق الزيتون وثمار الزيتون وزيتيه وكذا المركبات الفينولية *oleuropein* و *hydroxytyrosol* و *oléocanthal* لشجرة *Olea europaea* يُمكن لها أن تكون منتجات بديلة للوقاية أو لعلاج الأمراض الالتهابية.

## الكلمات المفتاحية

الالتهاب، مضادات الالتهاب، *Olea europaea*، *oleuropein*، *hydroxytyrosol*، *oléocanthal*.

# **Références bibliographiques**



## *Références bibliographiques*

---

**Al-Azzawie H. F., Alhamdani M S. S. (2006).** Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sciences*.78 (12):1371–1377.

**Ali-Shtayeh M. S., Jamous R. M., Jamous R. M. (2012).** Complementary and alternative medicine use amongst Palestinian diabetic patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 18(1):16–21.

**Al-Khalil S. (1995).** A survey of plants used in Jordanian traditional medicine. *Pharmaceutical Biology*.33 (4):317–323.

**Ansari M., Kazemipour M., Fathi S. (2011).** Development of a simple green extraction procedure and HPLC method for determination of oleuropein in olive leaf extract applied to a multi-source comparative study. *J. Iran. Chem. Soc.*8 :38–47.

**Arab K., Bouchenak O et Yahaou K. (2013).** Évaluation de l'activité biologique des feuilles de l'olivier sauvage et cultivé. *Afrique SCIENCE* .09(3) :159 – 166.

**Arsić I., Žugić A., AntićD.R.,etal.(2010).** *Hypericum perforatum* L. Hypericaceae/Guttiferae sunflower, olive and palm oil extracts attenuate cold restraint stress—induced gastric lesions. *Molecules*.;15 (10):6688–6698.

### -B-

**Bacchi S.,Palumbo P.,Sponta A.,Coppoluou F.(2012).**Pharmacology of non steroidal anti-inflammatory drugs. Review anti-inflammatory anti-allergy agents in medicinal chemistry,52-64.

**Bannenberg, G., &Serhan,C.N.(2010).** Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(12), 1260-1273.

**BarbaroB,ToiettaG,MaggioRetal .(2014)** Effects of the olive –derived polyphenol oleuropein on human health . *Int J Mol Sci* ; 15 :10, 18508-24.

**Bellakhdar J., Claisse R., Fleurentin J., Younos C. (1991).** Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoea. *Journal of Ethnopharmacology*.35(2):123–143.

**Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuño, A. D. R. J., & Del Rio, J. A. (2000).** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food chemistry*, 68(4), 457-462.

**Bianco A., Uccella N. (2000).** Biophenolic components of olives. *Food Res. Int.*33:475–485.

## *Références bibliographiques*

---

**Bisignano G., Tomaino A., Lo Cascio R., Crisafi G., Uccella N., Saija A. (1999).** On the in vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol.* 51 :971-974.

**Bisignano G., Tomaino A., Lo Cascio R., Crisafi G., Uccella N., Saija A. (1999).** On the in vivo antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharmacol.* 51 :971-974.

**Blain H., Jouzeau JY., Netter P., Jeandel C. (2000).** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase. *La revue de la médecine interne*, 21 :978-988

**Blake DR., Bodamyali Stevens., CRand.; Winyard PG. (2000).** Inflammation in Free radicals and inflammation Winyard PG, Blake DR and Evans CH Eds, Birkhauser (Berlin), pp :11-17.

**Booting R.M. et Botting J.H. (2000).** Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain : An overview. *Clinical Drug Investigation*, 19 : 1-7.

**Boss, A., Bishop, K. S., Marlow, G., Barnett, M. P., & Ferguson, L. R. (2016).** Evidence to support the anti-cancer effect of olive leaf extract and future directions. *Nutrients*, 8(8), 513.

**Bouaziz M., Sayadi S. (2005).** Isolation and evaluation of antioxidants from leaves of a Tunisian cultivar olive tree. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 107:497-504.

**Bouzabata Amel. (2013).** Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in Souk Ahras district. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy.* 5(1):12–20.

-C-

**Candar A., Demirci H., Baran A.K., Akpınar Y. (2018).** The association between quality of life and complementary and alternative medicine use in patients with diabetes mellitus. *Complement Ther. Clin. Pract.* 31:1-6.

**Caponio F., Alloggio V., Gomes T. (1999).** Phenolic compounds of virgin olive oil: Influence of paste preparation techniques. *Food Chem.* 64:203–209.

**Carcelain G.; Chevailler A.; Fournel S.; Gubler B.; Lelièvre J.; Seillés E.; Vitte J. (2018).**

**Carsin A., et al. (2012).** Physiopathologie de l'asthme avec intolérance à l'aspirine. Concepts classiques et nouvelles voies métaboliques d'intérêt. *Revue des Maladies Respiratoires*. ( 29) : 118-127.

**Carluccio M.A., Siculella L., Massaro M., Scoditti E. & Storelli E. (2003).** Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 23 :622-629.

## *Références bibliographiques*

---

**Chiolero A., Wirzner G., Burnier M. (2000).** Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase. *Néphrologie*, 21 :425-430.

**Cohen Y., Jacquot C. (2008).** Pharmacologie. Edition Elsevier. Masson .6<sup>e</sup> Edition. Paris. condensé flavénols. *An.Acad. Brazil*.41-44 p.

**Coopman S., Degreef H., Doooms-Gossens A. (1988).** Identification of cross reaction patterns in Allergy contact dermatitis from topical corticosteroids. *Dermatol*, 121 :27-34.

**Cronquist A., (1981).** An integrated system of classification of flowering plants. Columbia university press.

### -D-

**Damtoft S., Franzyk H., Jensen SR. (1992).** Excelsioside, a secoiridoid glucoside from. *Fraxinus excelsior*. *Phytochemistry*.31:4197–4201.

**Damtoft S., Franzyk H., Jensen SR. (1993).** Biosynthesis of secoiridoid glucosides in. *Oleaceae*. *Phytochemistry*.34:1291–1299.

**Darias V., Abdala S., Martin D., Ramos F. (1996).** Hypoglycemic plants from the Canary Islands. *Phytotherapy Research*.10(1):3–5.

**De Feo V., Aquino R., Menghini A., Ramundo E., Senatore F. (1992).** Traditional phytotherapy in the Peninsula Sorrentina, Campania, southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology*.36(2) :113–125.

**De la Puerta.R., Guttierrez. VR., Hoult.JRS. (1999).** Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem Pharmacol*.57:445–449.

### -E-

**Eidi Akram .,Moghadam-kia Sara .,Zarringhalam Jalal Moghadam.,Eidi Maryam .,Rezazadeh Shamsali.( 2012).** Antinociceptive and anti-inflammatory effects of olive oil (*Olea europaea* L.) in mice. *Pharmaceutical Biology* . 50: 332-337.

### -F-

**Fki I.,Bouaziz M.,Sahnoun Z.,Sayadi S.(2005).** Hypocholesterolemic effects of phenolic rich extracts of chemlali olive cultivar in rats fed a cholesterol rich diet. *Bioorganic and Medicinal chemistry*.13:5362-5370.

**FrancoA., RobertsonM.,LocksleyR.(2009).** immunité : la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Edition De Bruxelles (Paris).P : 80-84.

## *Références bibliographiques*

---

**Freire ,M.O., & VanDyke,T.E. (2013).** Natural resolution of inflammation. *Periodontology* 2000, 63(1), 149-164.

**Fuccelli R.,FabianiR.,SepportaM.V.,RosignoliP.(2015).**The hydroxytyrosol-dependent increase of TNF- $\alpha$  in LPS-activated human monocytes is mediated by PGE2 and adenylate cyclase activation. *Toxicol. Vitro.*;29:933–937.

### -G-

**Gambacorta A., Tofani D., Bernini R., Migliorini A. (2007).** High-yielding preparation of a stable precursor of hydroxytyrosol by total synthesis and from the natural glycoside oleuropein. *J. Agric. Food Chem.*55:3386–3391.

**Gazengel J., et Orecchioni A. (1999).** La préparation en pharmacie. Eds, Technique Documentation. P : 688.

**Gervais R., WilloquetG., MarcTalbert. (2017).** Guide Pharmaco clinique. Edition Moniteur des pharmacies.5<sup>e</sup> Edition. Paris.

**Ghedira K. (2005).** les flavonoïdes :structure , propriétés biologiques ,rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie.* 3 :162-169.

**Ghedira K. (2008).**, L'olivier phytothérapie.6:83-89

**GilM.,HaïdourA.,RamosJ.L.(1998).** Twoglutaricacid derivatives from olives *Phytochemistry.* ,49(5):1311–1315.

**Guedj, J., Piorkowski, G., Jacquot, F., Madelain, V., Nguyen, T. H. T., Rodallec, A., ... & DeLamballerie,X. (2018).** Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS medicine*, 15(3).

### -H-

**Hansen K., Adersen A., Christensen S. B., Jensen S. R., Nyman U., Smitt U. W.(1996).** Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lancea* . *Phytomedicine.*;2(4):319–325.

**Heinz L., Klaus M. (1999).**Atlas de poche de pharmacologie. Edition moniteur des pharmacies. 3eme edition. Paris.

**Hilda B., Caroline FS., Camillo R., Valérie P. (2010).** Réaction d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergieou pseudo-allergie .

### -I-

## *Références bibliographiques*

---

**Impellizzeri J., Lin J. (2006).** A simple High-Performance Liquid Chromatography Method for the determination of throat-burning oleocanthal with probated

-J-

**Japon-Lujan R., Luque-Rodriguez JM., Luque de Castro MD. (2006).** Dynamic ultrasounds-assisted extraction of oleuropein and related polyphenols from olive leaves. *J Chromatogr A*, 1108;76-82.

**Jemai H., Feki A.E.L., Sayadi S. (2009).** Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.;57(19):8798–8804.

-K-

**Kang H., Koppula S. (2014).** *Olea europaea* linn. Fruit pulp extract protects against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in mice. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*.;76(4):274–280.

**Karkoula E., Skantzari A., Melliou E., Magiatis P. (2014).** Quantitative measurement of major secoiridoid derivatives in olive oil using qNMR. Proof of the artificial formation of aldehydic oleuropein and ligstroside aglycon isomers. *J. Agric. Food Chem.*62:600–607.

**Killeen M.J., Linder M., Pontoniere P., Crea R. (2014).** NF- $\kappa$ B signaling and chronic inflammatory diseases: Exploring the potential of natural products to drive new therapeutic opportunities. *Drug Discov. Today*.;19:373–378.

**Kokwaro J. O. (2009).** *Medicinal Plants of East Africa*. University of Nairobi Press.

**Kountouri A.M., Mylona A., Kaliora A.C. (2007).** Andrikopoulos N.K. Bioavailability of the phenolic compounds of the fruits (drupes) of *Olea europaea* (olives): Impact on plasma antioxidant status in humans. *Phytomedicine*.14:659–667.

**Kumar, V., Abul, K. A., Nelson, F., Richard, M. (2007).** *Robbins Basic Pathology*, 8th Edition: p 20-60.

-L-

**Lamy S., Ben Saad A., Zgheib A., Annabi B. (2015).** Olive oil compounds inhibit heparacrine regulation of TNF- $\alpha$ -induced endothelial cell migration through reduced glioblastoma cell cyclooxygenase-2 expression. *J. Nutr. Biochem.*;27:136–145.

## *Références bibliographiques*

---

**Lamy S., Moldovan P.L., Ben Saad A., Annabi B.(2014).** Biphasic effects of luteolin on interleukin-1 $\beta$ -induced cyclooxygenase-2 expression in glioblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1853:126–135.

**LamyS ;MoldovanP.L.,BenSaadA.,AnnabiB.(2015).** Biphasic effects of luteolin on interleukin-1 $\beta$ -induced cyclooxygenase-2 expression in glioblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta.* ;1853:126–135.

**Lawrendiadis G. (1961).** Contribution to the knowledge of the medicinal plants of Greece. *Planta Medica*.9(2) :164–169.

**Lechat P . Calvo F., Crémoux P.,Girard J.,Georges LagierPhilippe Lechat.,Rouveix B., WeWeber S .(1999).**Pharmacologie médicale .pp :288-319.

**LeTutour B., GuedonD. (1992).** Antioxidative activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds. *Phytochemistry*.;31(4):1173–1178.

**Lucas L., Russell A., Keast R. (2011).** Molecular Mechanisms of Inflammation. Anti-Inflammatory Benefits of Virgin Olive Oil and the Phenolic Compound Oleocanthal. *Curr. Pharm. Des.*17:754–768.

### **-M-**

**Majno G., et Jori. (2004).** Cellules, tissus et maladies. Oxford univ . Press .

**Male D, Roit Y, Brostoff J.et Roht D.B(2007).**, mécanisme de l'immunité .*Immunologie* . Eds. Masson (France) 155P.

**Malik NS.A., Bradford J.M. (2006).** Changes in oleuropein levels during differentiation and development of floral buds in “Arbequina” olives. *Sci. Hortic.*110 :274–278.

**Matura M., Goossens A. (2000).** ContactAllergy to corticosteroids. *Allergy*,55 :698-704.

**Milanizadeh S., BigdeliM.R., Rasoulia B. Amani D.(2014).** The effects of olive leaf extract on antioxidant enzymes activity and tumor growth in breast cancer. *Thrita*.;3(1) .

**Montedoro G., Servili M., Baldioli M., Selvaggini R., Miniati E., Macchioni A. (1993).** Simple and hydrolyzable compounds in virgin olive oil. 3. Spectroscopic characterizations of the secoiridoid derivatives. *J. Agric. Food Chem.* 41:2228–2234.

### **-N-**

**Nadji S., Wabont.G.(2019).**Immunologie. Edition, De Boek (Paris). P: 23-25.

## *Références bibliographiques*

---

**Nuhrich A. (2015)** .Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), UFR Des Sciences Pharmaceutiques Université De Bordeaux, 4 : 45-49.

**Omar SH. (2010)**. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Sci. Pharm.*78:133–154. doi: 10.3797/scipharm:912-18.

### -P-

**Pang Kok-Lun .,Chin Kok-Yong.(2018)**.The Biological Activities of Oleocanthal from a Molecular Perspective .*Nutrients*.10(5): 570.

**PatriceMagnard.(2014)**. La réaction inflammatoire aiguë.Copyright.

**Paul Goetz., Francis Hadji.,Minaglou.,(2019)**.conseil en phytothérapie .Eds. Brigitte(peyrot).265P.

**PereiraA.P., FerreiraI.C.F.R., Marcelin of.,etal .(2007)**. Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules.*;12(5):1153–1162.

**Pironi A., Heimler D., Pieters L., van Poel B., Vlietinck A. J. (199)**. In vitro anti-complementary activity of flavonoids from olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Pharmazie*. 51(10):765–768.

**Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P. (2009)**.

### -R-

**RahmanA,FazalF(2011)** Blocking NF- $\kappa$ B: an inflammatory issue. *Proc Am Thorac Soc* 8:497–503

**RankinJ.A.(2004)**. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15: 3-17.

**Rios J.J.,Gil M.J.,Gutierrez-Rosale F.(2005)**.Solid phase extraction gas chromatography ion trap-mass spectrometry qualitative method for evaluation of phenolic compounds in virgin olive oil and structural confirmation of oleuropein and ligstroide aglycons and their oxidation products.*J.chromatogr*.1093:167-76.

**Rousselet MC., VignaudJM,HofmanP,ChateletFP.(2005)**. Inflammation et Pathologie

**RuslanM .(2008)**. Origin and physiological roles of inflammation *Nature* , 454 : 428-435.

**Russo Marie F.,Petter A et Polla B.(1998)**.L'inflammation. John libbey.565p.

### -S-

**Salvador Arenas-Castro., Joao F Gonçalves., Manuel Moreno., Rafael Villar. (2020)**. Projected climate changes are expected to decrease the suitability and production of olive varieties in southern Spain, 20, 709-136161.

## *Références bibliographiques*

---

**Savill J., Dransfield I., Gregory C., Haslett C. (2002).** A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol* ;2:965–975.

**Savournin C., Baghdikian B., Elias R., Dargouth-Kesraoui F., Boukef K., Balansard G. (2001).** Rapid high-performance liquid chromatography analysis for the quantitative determination of oleuropein in *Olea europaea* leaves. *J. Agric. Food Chem.*49:618–621.

**Scoditti E., Calabriso N., Massaro M., Pellegrino M., Storelli C., Martines G., De Caterina R., Carluccio M.A.(2012).** Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: A potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Arch. Biochem. Biophys.*;527:81–89.

**Sebastiani L., Busconi M. (2017).** recent developments in olive (*olea europaea* L.) genetics and genomics: application in taxonomy, varietal identification, traceability and breeding, 36:1345-1360

**Sedef N El., Sibel Karakaya. (2009).** Olive tree (*olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health, 67:632-638

**Somova L.I., Shode F.O., Ramnanan P., Nader A., (2003).** Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *olea europaea*, subspecies *Africana* leaves. *J Ethnopharmacol*, 84:299-305.

**Somova L.I., Shode F.O., Mipando M. (2003).** Cardiotonic and antidysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. *Phytomedicine.*; 11(2-3):121–129.

**Süntar I.P., Akkole K., Baykal T. (2010).** Assessment of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Olea europaea* L. *Journal of Medicinal Food.*; 13(2):352–356.

-T-

**Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z. H., Lyoussi B. (2007).** Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province) *Journal of Ethnopharmacology.* 110(1):105–117

**Tayoub G., Sulaiman H., Hassan A.H., Alorfi M. (2012).** Determination of oleuropein in leaves and fruits of some Syrian olive varieties. *Int. J. Med. Arom. Plants.* 2:428–433.

**Tuck K.L., Hayball P.J. (2002).** Major phenolic compounds in olive oil : metabolism and health effects. *Journal of nutritional biochemistry.* 13 :636-644.

-V-



## *Références bibliographiques*

---

**Vane J et Botting R. (1987).** Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Faseb j.*1 :89-96.

**Visioli F., Bellemo G., Montedoro G. & Galli C.(1995).**Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vivo by olive oil constituents. *Atherosclerosis*,117 :.25-32.

**Visioli F., Bellosta S.,Galli C.(1998).** Oleuropein, the bitter principles of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci.*62 :541–546.

**Visioli F., PoliA., Galli C. (2002).** Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Medicinal ResearchReviews* 22 :65 – 75.

**Vlahov G., SchiavoneC.,SimoneN.(1999) .** Triacylglycerols of the olive fruit (*Olea europaea* L.): characterization of mesocarp and seed triacylglycerols in different cultivars by liquid chromatography and<sup>13</sup>C NMR spectroscopy. *Fett-Lipid.* ;101(4):146–150.

**Vogel HG., Vogel WH. (1997).** Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assays. Springer: Berlin:402–403.

-W-

**WangX., BaiH., ZhangX.,etal.(2013).** Inhibitory effect of oleanolic acid on hepatocellular carcinoma via ERK-p53-mediated cell cycle arrest and mitochondrial-dependent apoptosis. *Carcinogenesis.* ;34(6):1323–1330.

**Wojcikowski.K., Stevenson, L., Leach, D., Wohlmuth, H., & Gobe, G. (2007).** Antioxidant capacity of 55 medicinal herbs traditionally used to treat the urinary system: a comparison using a sequential three-solvent extraction process. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(1), 103-110.

-Z-

**Zargari A. (1997).** Iranian medicinal plants. Tehran University Publications.3: p. 392.

**ZhangX., CaoJ., Zhongli. (2009).** Hydroxytyrosol inhibits pro-inflammatory cytokines, iNOS, and COX-2 expression in human monocytic cells. *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol.*;379:581–586.

**Ziltner JL., Sandra Leal., Fournier PE. (2010).** Annals of physical and rehabilitation medicine,53 :278-2.

## Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

### Etude de l'effet anti inflammatoire d'*Olea europaea*, l'olivier

#### Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet anti-inflammatoire d'*Olea europaea*, l'olivier. L'**inflammation** est la première réponse des tissus face à une agression chimique, toxique, microbienne, traumatique, environnementale etc. Ce processus est bénéfique pour l'organisme, il permet la mise en place d'une réponse immunitaire rapide pour éliminer l'agent en cause et réparer les tissus lésés. On distingue deux types de réaction inflammatoire : L'inflammation aiguë qui est non spécifique et se met en place très rapidement. Les principaux intervenants sont les cellules capables de détruire l'agresseur. Une fois l'agression contrôlée, le tissu est réparé et l'inflammation prend fin ; L'inflammation chronique intervient lorsque l'inflammation n'est pas contrôlée et persiste dans la durée. Dans ce cas, les mécanismes de défense font appel aux mécanismes immunitaires qui sont plus spécifiques. Si la réaction inflammatoire devient défavorable, l'inflammation doit être contrôlée par des médicaments. Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Ces médicaments bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables ou toxiques. L'étude de l'effet anti-inflammatoire d'*Olea europaea* montre que les extraits de feuilles d'olives, des olives et d'huile d'olives et les molécules phénoliques l'oleuropein, l'hydroxytyrosol, l'oléocanthal possèdent un pouvoir anti-inflammatoire qui est bien contrôlé par des mécanismes d'action multiples : l'augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages, et l'inhibition de l'activité de la lipoxygénase, l'inhibition de l'expression de VCAM-1 et d'ICAM-1 dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine et l'atténuation de l'activité de la cyclooxygénase COX-1 et COX-2.

**En conclusion** : les extraits de feuilles d'olives, des olives et d'huile d'olives et les molécules phénoliques l'oleuropein, l'hydroxytyrosol, l'oléocanthal d'*Olea europaea* peuvent être considérés comme des produits naturels alternatives pour prévenir ou traiter les maladies inflammatoires.

**Mot clés** : Inflammation, Anti-inflammatoires, *Olea europaea*, Oleuropein, Hydroxytyrosol, Oléocanthal

#### Membre du jury :

**Président du jury** : Pr. AMEDDAH Souad (Professeur- UFM Constantine).

**Rapporteur** : Dr. DEKDOUK Nadia (MCB- UFM Constantine).

**Examineur** : Dr. MOURI Fouzia (MCB- UFM Constantine).

**Présentée par :**  
**Hab el homes Ibtissem**  
**Souli Meriem**  
**Bensedira Randa**